ЛП-№(005222)-(РГ-RU) от 25.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ГЕНВОЯ®

Регистрационный номер: ЛП-№(005222)-(РГ-RU)

Торговое наименование: Генвоя®

Международное непатентованное или группировочное наименование: кобицистат + тенофовира алафенамид + элвитегравир + эмтрицитабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

действующие вещества: кобицистат на диоксиде кремния 288,5 мг (в пересчете на кобицистат 150 мг), тенофовира алафенамид фумарат 11,2 мг (в пересчете на тенофовира алафенамид 10 мг), элвитегравир 150,0 мг и эмтрицитабин 200,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

оболочка таблетки: Опадрай II Зеленый 85F110095, содержащий поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, индигокармин FD&C Blue 2, краситель железа оксид желтый.

ОПИСАНИЕ

Капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, с гравировкой «GSI» на одной стороне и «510» на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации

Код АТХ: J05AR18

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Генвоя® – это комбинированный препарат с фиксированной дозой кобицистата, тенофовира алафенамида, элвитегравира и эмтрицитабина.

Элвитегравир является ингибитором переноса цепи интегразой вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) (ингибитор интегразы). Интеграза представляет собой кодируемый фермент ВИЧ-1, необходимый для репликации вируса. Ингибирование интегразы предотвращает интеграцию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВИЧ-1 в геномную ДНК организма хозяина, блокируя образования провируса ВИЧ-1 и распространение вирусной инфекции.

Кобицистат является селективным необратимым ингибитором ферментов цитохрома Р450 (CYP) подсемейства CYP3A. Кобицистат ингибирует CYP3A-опосредованный метаболизм, что усиливает системное воздействие субстратов цитохрома CYP3A, таких как элвитегравир, чья биодоступность ограничивается, а время полувыведения укорачивается при метаболизме с участием CYP3A.

Эмтрицитабин является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ) и аналогом нуклеозида 2’-дезоксицитидина. Эмтрицитабин фосфорилируется клеточными ферментами с образованием эмтрицитабина трифосфата. Эмтрицитабина трифосфат ингибирует репликацию ВИЧ путем встраивания в вирусную ДНК с помощью обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ, что приводит к обрыву цепи ДНК. Эмтрицитабин обладает активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вируса гепатита В (ВГВ).

Тенофовира алафенамид – это нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НтИОТ), представленный фосфонамидатом, который является пролекарством тенофовира (аналог 2’дезоксиаденозинмонофосфата). Тенофовира алафенамид способен проникать в клетки и, благодаря повышенной стабильности в плазме крови и внутриклеточной активации посредством гидролиза катепсином А, тенофовира алафенамид более эффективен, чем тенофовира дизопроксила фумарат при концентрации тенофовира в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) (включая лимфоциты и другие клетки-мишени для ВИЧ) и в макрофагах. Внутриклеточный тенофовир впоследствии фосфорилируется до фармакологически активного метаболита тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию ВИЧ путем встраивания в вирусную ДНК с помощью ОТ ВИЧ, что приводит к обрыву цепи ДНК. Тенофовир обладает противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВГВ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Противовирусная активность *in vitro*

Элвитегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид продемонстрировали синергическую противовирусную активность в клеточной культуре. Противовирусная синергия сохранялась при исследовании элвитегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в присутствии кобицистата.

Противовирусная активность элвитегравира в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивали на лимфобластоидных клетках, моноцитах/макрофагах и лимфоцитах периферической крови, при этом значения 50 % эффективной концентрации ($ЭК_{50}$) находились в диапазоне 0,02–1,7 нМ. Элвитегравир показал противовирусную активность в клеточной культуре в отношении клад A, B, C, D, E, F, G и O ВИЧ-1 (значения $ЭК_{50}$ находились в диапазоне 0,1–1,3 нМ), а также активность в отношении ВИЧ-2 ($ЭК_{50}$ 0,53 нМ).

Кобицистат не имеет определимой противовирусной активности в отношении ВИЧ-1 и не является антагонистом в отношении противовирусных эффектов элвитегравира, эмтрицитабина или тенофовира.

Противовирусная активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на лимфобластоидных клеточных линиях, клеточной линии MAGI CCR5 и МКПК. Значения $ЭК_{50}$ для эмтрицитабина находились в диапазоне 0,0013–0,64 мкМ. Эмтрицитабин показал противовирусную активность в клеточной культуре в отношении клад A, B, C, D, E, F и G ВИЧ-1 (значения $ЭК_{50}$ находились в диапазоне 0,007–0,075 мкМ), а также продемонстрировал штамм-специфическую активность в отношении ВИЧ-2 (значения $ЭК_{50}$ находились в диапазоне 0,007–1,5 мкМ).

Противовирусная активность тенофовира алафенамида в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 субтипа B оценивали на лимфобластоидных клеточных линиях, МКПК, первичных моноцитах/макрофагах и CD4+-Т лимфоцитах. Значения $ЭК_{50}$ для тенофовира алафенамида находились в диапазоне 2,0–14,7 нМ. Тенофовира алафенамид показал противовирусную активность в клеточной культуре в отношении всех групп ВИЧ-1 (M, N и O), включая субтипы A, B, C, D, E, F и G (значения $ЭК_{50}$ находились в диапазоне 0,10–12,0 нМ), а также продемонстрировал штамм-специфическую активность в отношении ВИЧ-2 (значения $ЭК_{50}$ находились в диапазоне 0,91–2,63 нМ).

Резистентность

In vitro

Снижение чувствительности к элвитегравиру наиболее часто связано с первичными мутациями интегразы T66I, E92Q и Q148R. Дополнительные мутации интегразы,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

выявленные в ходе селекции клеточных культур, включали H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q и R263K. ВИЧ-1 с вызванными действием ралтегравира заменами T66A/K, Q148H/K и N155H показал перекрестную резистентность к элвитегравиру.

Резистентность *in vitro* к кобицистату не может быть продемонстрирована из-за отсутствия у этого препарата противовирусной активности.

Снижение чувствительности к эмтрицитабину связано с мутациями M184V/I в ОТ ВИЧ-1.

Изоляты ВИЧ-1 со снижением чувствительности к тенофовира алафенамиду экспрессируют мутацию K65R в обратной транскриптазе ВИЧ-1; кроме того, временно наблюдали мутацию K70E в обратной транскриптазе ВИЧ-1. Изоляты ВИЧ-1 с мутацией K65R имеют слабое снижение чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, тенофовиру и ламивудину.

Пациенты, не получавшие ранее антиретровирусную терапию

В объединенном анализе выполняли генотипирование изолятов ВИЧ-1, полученных от ранее не получавших антиретровирусную терапию пациентов, принимавших препарат Генвоя® в исследованиях Фазы 3, с уровнем РНК ВИЧ-1 ≥ 400 копий/мл при подтвержденном отсутствии вирусологического ответа, на 144 неделе или в момент досрочного прекращения приема исследуемого препарата. Вплоть до 144 недели развитие одной или более первичных мутаций, ассоциированных с резистентностью к элвитегравиру, эмтрицитабину или тенофовира алафенамиду, наблюдали в изолятах ВИЧ-1, полученных от 12 из 22 пациентов с пригодными для оценки данными генотипирования от парных изолятов – исходных и полученных после неэффективной терапии препаратом Генвоя® (12 из 866 пациентов [1,4%]) – в сравнении с 12 из 20 изолятов с неэффективным лечением, полученных от пациентов с пригодными для оценки данными генотипирования в группе лечения E/C/F/TDF (элвитегравир + кобицистат + эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат) (12 из 867 пациентов [1,4%]). Из изолятов ВИЧ-1 от 12 пациентов с развитием резистентности в группе препарата Генвоя® возникшими мутациями являлись M184V/I (n = 11) и K65R/N (n = 2) в ОТ и T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) и N155H (n = 2) в интеразе. Из изолятов ВИЧ-1 от 12 пациентов с развитием резистентности в группе E/C/F/TDF возникшими мутациями являлись M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) и L210W (n = 1) в ОТ и E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) и N155H/S (n = 3) в интеразе. У большинства изолятов ВИЧ-1, полученных от пациентов в обеих группах терапии, у которых развились мутации резистентности к элвитегравиру, развились мутации резистентности и к эмтрицитабину, и к элвитегравиру.

В фенотипических анализах пациентов в популяции для итогового анализа резистентности у 7 из 22 пациентов (32%) имелись изоляты ВИЧ-1 со снижением чувствительности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

к элвитегравиру в группе препарата Генвоя® в сравнении с изолятами ВИЧ-1 от 7 из 20 пациентов (35%) в группе E/C/F/TDF; в изолятах ВИЧ-1 от 8 пациентов (36%) отмечалось снижение чувствительности к эмтрицитабину в группе препарата Генвоя® в сравнении с изолятами ВИЧ-1 от 7 пациентов (35%) в группе E/C/F/TDF. У одного пациента в группе препарата Генвоя® (1 из 22 [4,5%]) и у 2 пациентов в группе E/C/F/TDF (2 из 20 [10%]) имелось снижение чувствительности к тенофовиру.

Пациенты с вирусологической супрессией

Три пациента с возникшей резистентностью ВИЧ-1 к препарату Генвоя® (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) были выявлены до 96 недели в клиническом исследовании с участием пациентов с вирусологической супрессией, переведенных со схемы лечения, включающей эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат и третий препарат.

Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ

В клиническом исследовании Фазы 3 с участием пациентов с вирусологической супрессией ВИЧ и сочетанной инфекцией хронического гепатита В, получавших препарат Генвоя® на протяжении 48 недель (n=72), 2 пациента подходили для проведения анализа резистентности. У этих 2 пациентов не было выявлено никаких замен аминокислот, связанных с резистентностью к любому из компонентов препарата Генвоя® при ВИЧ-1 или ВГВ.

Перекрестная резистентность у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения или достигших вирусологической супрессии

Вирусы, резистентные к элвитегравиру, показывают различные степени перекрестной резистентности к ингибитору интегразы ралтегравиру в зависимости от типа и количества мутаций. Вирусы, экспрессирующие мутации T66I/A, сохраняют чувствительность к ралтегравиру, тогда как большинство других паттернов показало снижение чувствительности к ралтегравиру. Вирусы, экспрессирующие мутации резистентности к элвитегравиру или ралтегравиру, сохраняют чувствительность к долутегравиру.

Резистентные к эмтрицитабину вирусы с заменой M184V/I проявляли перекрестную резистентность к ламивудину, но сохраняли чувствительность к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину.

Мутации K65R и K70E приводят к снижению чувствительности к абакавиру, диданозину, ламивудину, эмтрицитабину и тенофовиру, но сохраняют чувствительность вируса к зидовудину.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь во время еды у ВИЧ-1-инфицированных пациентов пиковые концентрации в плазме крови наблюдались приблизительно через 4 часа после приема дозы для элвитегравира, через 3 часа после приема дозы для кобицистата, через 3 часа после приема дозы для эмтрицитабина и через 1 час после приема дозы для тенофовира алафенамида. Средние значения в равновесном состоянии показателей C_{max}, AUC_{tau} и C_{trough} (среднее значение ± СО) у ВИЧ-1-инфицированных пациентов составили соответственно 1,7 ± 0,39 мкг/мл, 23 ± 7,5 мкг•ч/мл и 0,45 ± 0,26 мкг/мл для элвитегравира, который обеспечивает коэффициент ингибирования ~10 (отношение C_{trough}: концентрация, при которой достигается ИК95 с поправкой на связывание с белками для вируса ВИЧ-1 дикого типа). Соответствующие средние значения в равновесном состоянии показателей C_{max}, AUC_{tau} и C_{trough} (среднее значение ± СО) составили для кобицистата 1,1 ± 0,40 мкг/мл, 8,3 ± 3,8 мкг•ч/мл и 0,05 ± 0,13 мкг/мл; для эмтрицитабина 1,9 ± 0,5 мкг/мл, 13 ± 4,5 мкг•ч/мл и 0,14 ± 0,25 мкг/мл. Средние значения в равновесном состоянии показателей C_{max} и AUC_{tau} для тенофовира алафенамида составили 0,16 ± 0,08 мкг/мл и 0,21 ± 0,15 мкг•ч/мл соответственно.

Для элвитегравира показатели C_{max} и AUC увеличивались на 22% и 36% при приеме с легкой пищей и на 56% и 91% при приеме с пищей с высоким содержанием жиров в сравнении с приемом натощак. Экспозиции кобицистата не изменялись под влиянием легкой пищи и, несмотря на незначительное снижение на 24% и 18% показателей C_{max} и AUC соответственно при приеме с пищей с высоким содержанием жиров, никаких различий в ее способности приводить к усилению фармакологического действия элвитегравира не наблюдалось. Экспозиции эмтрицитабина не изменялись под влиянием легкой пищи или пищи с высоким содержанием жиров. По сравнению с приемом препарата натощак, прием препарата Генвоя® с легкой пищей (~400 ккал, 20% жиров) или с пищей с высоким содержанием жиров (~800 ккал, 50% жиров) в целом не влияет на экспозицию тенофовира алафенамида в клинически значимой степени (при приеме с легкой пищей или с пищей с высоким содержанием жиров AUC приблизительно на 15% и 18% выше по сравнению с приемом натощак соответственно).

Распределение

Элвитегравир на 98-99% связывался с белками плазмы крови человека, и связывание не зависело от концентрации препарата в диапазоне от 1 нг/мл до 1,6 мкг/мл. Среднее отношение концентрации препарата в плазме к концентрации в крови составляло 1,37.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Кобицистат на 97-98% связывался с белками плазмы крови человека, и среднее отношение концентрации препарата в плазме к концентрации в крови составляло 2.

In vitro связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека составляло <4% и не зависело от концентрации в диапазоне 0,02-200 мкг/мл. При пиковой концентрации в плазме крови среднее отношение концентрации препарата в плазме к концентрации в крови составляло ~1,0, а среднее отношение концентрации препарата в сперме к концентрации в плазме составляло ~4,0.

Связывание тенофовира с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло <0,7% и не зависело от концентрации в диапазоне 0,01-25 мкг/мл. Связывание тенофовира алафенамида с белками плазмы крови человека *ex vivo* в образцах, собранных в ходе клинических исследований, составляло приблизительно 80%.

Метаболизм

Элвитегравир первоначально подвергается окислительному метаболизму посредством цитохрома CYP3A, затем вторичной глюкуронизации ферментами UGT1A1/3. После приема внутрь меченого [^{14}C]-элвитегравира он являлся преобладающим препаратом в плазме крови, составляя ~94% циркулирующих радиоактивных соединений. Метаболиты ароматического и алифатического гидроксилирования или глюкуронизации присутствуют в очень низких концентрациях, что отражает значительно более низкую противовирусную активность в отношении ВИЧ-1 и отсутствие их вклада в общую противовирусную активность элвитегравира.

Кобицистат метаболизируется путем опосредованного цитохромом CYP3A (основного) и цитохромом CYP2D6 (второстепенного) окисления и не подвергается глюкуронизации. После приема внутрь [^{14}C]-кобицистата 99% циркулирующих радиоактивных соединений в плазме крови приходилось на долю неизмененного кобицистата.

Исследования *in vitro* показывают, что эмтрицитабин не является ингибитором ферментов цитохрома CYP человека. После приема [^{14}C]-эмтрицитабина полное выведение дозы эмтрицитабина осуществлялось с мочой (~86%) и калом (~14%). Тринадцать процентов дозы выводилось с мочой в виде трех предполагаемых метаболитов. Метаболизм эмтрицитабина включает окисление тиольной части с образованием 3'-сульфоксидных диастереомеров (~9% от дозы) и конъюгацию с глюкуроновой кислотой с образованием 2'-О-глюкуронида (~4% от дозы). Другие идентифицируемые метаболиты отсутствовали.

Для человека метаболизм является основным способом выведения тенофовира алафенамида, на его долю приходится >80% пероральной дозы. Исследования *in vitro* показали, что тенофовира алафенамид метаболизируется до тенофовира (основной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

метаболит) катепсином А в МКПК (включая лимфоциты и другие клетки-мишени ВИЧ) и макрофагах; а также карбоксилэстеразой-1 в гепатоцитах. *In vivo* тенофовира алафенамид гидролизуется внутри клеток с образованием тенофовира (основной метаболит), который фосфорилируется с образованием активного метаболита тенофовира дифосфата. В клинических исследованиях с участием людей прием пероральной дозы 10 мг тенофовира алафенамида в препарате Генвоя® приводил к тому, что концентрации тенофовира дифосфата были более чем 4-кратно выше в МКПК и на >90% ниже в плазме крови по сравнению с таковыми для пероральной дозы 245 мг тенофовира дизопроксила (в форме фумарата) в составе E/C/F/TDF.

In vitro тенофовира алафенамид не метаболизируется под действием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Тенофовира алафенамид минимально метаболизируется изоферментом CYP3A4. При совместном применении с пробой умеренного индуктора цитохрома CYP3A эфавиренза значимые изменения экспозиции тенофовира алафенамида отсутствовали. После приема тенофовира алафенамида [^{14}C]-радиоактивность в плазме крови демонстрировала зависимый от времени профиль, причем первые несколько часов преобладающим соединением являлся тенофовира алафенамид, а в оставшийся период – мочевая кислота.

Выведение

После приема внутрь [^{14}C]-элвитегравира/ритонавира 94,8% дозы выводилось с калом, что соответствует данным о гепатобилиарной экскреции элвитегравира; 6,7% принятой дозы выводилось с мочой. Медиана конечного периода полувыведения элвитегравира из плазмы крови после приема E/C/F/TDF составляет приблизительно 12,9 часа.

После приема внутрь [^{14}C]-кобицистата 86% и 8,2% дозы выводилось с калом и мочой соответственно. Медиана конечного периода полувыведения кобицистата из плазмы крови после приема E/C/F/TDF составляет приблизительно 3,5 часа, а связанные с этим экспозиции кобицистата обеспечивают приблизительно 10-кратное повышение C_{trough} элвитегравира относительно IC_{95} с поправкой на связывание с белками для вируса ВИЧ-1 дикого типа.

Эмтрицитабин преимущественно выделяется почками с полным выведением полученной дозы с мочой (приблизительно 86%) и калом (приблизительно 14%). Тринадцать процентов дозы эмтрицитабина обнаруживались в моче в виде трех метаболитов. Общий клиренс эмтрицитабина составлял в среднем 307 мл/мин. После приема внутрь период полувыведения эмтрицитабина составляет приблизительно 10 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Почечная экскреция неизмененного тенофовира алафенамида представляет собой вспомогательный путь, по которому с мочой выводится менее 1% дозы. Тенофовира алафенамид большей частью выводится после метаболизма до тенофовира. Медиана времени полувыведения тенофовира алафенамида и тенофовира из плазмы составляют 0,51 и 32,37 часа соответственно. Тенофовир выводится из организма почками, в этом задействованы два механизма – клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст, пол и этническая принадлежность

Не было выявлено клинически значимых фармакокинетических различий, связанных с половой или этнической принадлежностью, для элвитегравира, усиленного кобицистатом, кобицистата, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида.

Экспозиции элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина, тенофовира и тенофовира алафенамида, достигнутые у 24 пациентов-подростков в возрасте от 12 до <18 лет, получавших препарат Генвоя® в исследовании Фазы 2/3, были схожими с экспозициями, достигнутыми у ранее не получавших лечения взрослых пациентов после приема препарата Генвоя® (Таблица 1).

Таблица 1: Фармакокинетика элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина, тенофовира и тенофовира алафенамида у подростков и взрослых, ранее не получавших антиретровирусную терапию

	Подростки в возрасте от 12 до <18 лет, ≥35 кг					**Взрослые**				
	Генвоя®					**Генвоя®**				
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[б]	TFV[б]	EVG[e]	COBI[e]	FTC[e]	TAF[f]	TFV[f]
AUC_{tau} (нг·ч/мл)	23,840.1 (25.5)	8.240.8 (36,1)[b]	14.424.4 (23.9)	242,8[C] (57,8)	275.8 (18.4)	22.797.0 (34.7)	9,459.1 (33.9)	11.714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C_{max} (нг/мл)	2,229.6 (19.2)	1.202.4 (35.0)	2,265.0 (22.5)	121.7 (46.2)	14.6 (20.0)	2,113.1 (33,7)	1.450.3 (28.4)	2.056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26,1)
C_{tau} (н/мл)	300.8 (81.0)	25.0 (180,0)[d]	102.4 (38,9)[b]	Н/П	10.0 (19.6)	287,3 (61.7)	20.6 (85.2)	95.2 (46.7)	Н/П	10.6 (28.5)

EVG = элвитегравир; COBI = кобицистат; FTC = эмтрицитабин; TAF = тенофовира алафенамида фумарат; TFV = тенофовир; Н/П = не применимо
Данные представлены в виде среднего значения (% КВ).
a n = 24 подростка
b n = 23 подростка
c AUC_{last}
d n = 15 подростков
e n = 19 взрослых
f n = 539 (TAF) или 841 (TFV) взрослых

Средние экспозиции элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина, тенофовира и тенофовира алафенамида, полученные у детей в возрасте от 6 до <12 лет (≥25 кг; n = 23),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

получавших препарат Генвоя® в рамках исследования Фазы 2/3, были выше (от 20 до 80%), чем средние экспозиции у взрослых (Таблица 2).

Таблица 2: Фармакокинетика элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина, тенофовира и тенофовира алафенамида у детей (в возрасте от 6 до <12 лет, ≥25 кг) и взрослых с вирусологической супрессией

	Дети в возрасте от 6 до <12 лет, ≥25 кг					**Взрослые**				
	Генвоя®					**Генвоя®**				
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[a]	TFV[a]	EVG[e]	COBI[e]	FTC[e]	TAF[f]	TFV[f]
AUC_{tau} (нг·ч/мл)	33.813.9 (57,8)[b]	15,890.7 (51,7)[c]	20.629.2 (18,9)[b]	332,9[d] (44.8)	440.2 (20.9)	22,797.0 (34.7)	9.459.1 (33.9)	11.714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C_{max} (нг/мл)	3.055.2 (38.7)	2.079.4 (46.7)	3.397.4 (27.0)	313.3 (61.2)	26.1 (20.8)	2,113.1 (33,7)	1.450.3 (28.4)	2,056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26,1)
C_{tau} (нг/мл)	370.0 (118.5)	96.0 (168.7)	114.9 (24.1)	Н/П	15.1 (24.9)	287,3 (61.7)	20.6 (85.2)	95.2 (46.7)	Н/П	10.6 (28.5)

EVG = элвитегравир; COBI = кобицистат; FTC = эмтрицитабин; TAF = тенофовира алафенамида фумарат; TFV = тенофовир; Н/П – не применимо
Данные представлены в виде среднего значения (% КВ).
a n = 23 ребенка
b n = 22 ребенка
c n = 20 детей
d AUC_{last}
e n = 19 взрослых
f n = 539 (TAF) или 841 (TFV) взрослых

Пациенты с нарушением функции почек

Клинически значимых различий в фармакокинетике элвитегравира, кобицистата, тенофовира алафенамида или тенофовира между здоровыми участниками исследований и пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (расчетный клиренс креатинина (КК) ≥15 мл/мин и <30 мл/мин) в исследованиях Фазы 1 с элвитегравиром, усиленным кобицистатом, или с тенофовира алафенамидом не наблюдалось. В отдельном исследовании Фазы 1 с эмтрицитабином средняя системная экспозиция эмтрицитабина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек была выше (расчетный КК <30 мл/мин) (33,7 мкг•час/мл), чем у пациентов с нормальной функцией почек (11,8 мкг•час/мл). Безопасность препарата Генвоя® не была установлена у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (расчетный КК ≥15 мл/мин и <30 мл/мин).

Экспозиции эмтрицитабина и тенофовира у 12 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, которые принимали препарат Генвоя® в исследовании Фазы 3, были значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике элвитегравира, кобицистата или тенофовира алафенамида у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

постоянном гемодиализе, при сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Профиль безопасности препарата Генвоя® у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, был схож с таковым у пациентов с нормальной функцией почек.

Отсутствуют фармакокинетические данные для элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида у пациентов, не находящихся на постоянном гемодиализе. Безопасность элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина или тенофовира алафенамида у таких пациентов не установлена.

Пациенты с нарушением функции печени

Элвитегравир и кобицистат преимущественно метаболизируются в печени и выводятся печенью. Исследование фармакокинетики элвитегравира, усиленного кобицистатом, было выполнено с участием пациентов, не инфицированных ВИЧ-1, с нарушением функции печени средней степени тяжести (Класс В по классификации Чайлд-Пью). Клинически значимых различий в фармакокинетике элвитегравира или кобицистата между пациентами с нарушением функции печени средней степени тяжести и участниками с нормальной функцией печени не наблюдалось. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени (Класс С по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетику элвитегравира или кобицистата не исследовалось.

У пациентов с нарушением функции печени фармакокинетику эмтрицитабина не исследовали; тем не менее, значимого метаболизма эмтрицитабина ферментами печени не происходит, поэтому влияние нарушения функции печени должно быть ограниченным.

Клинически значимых изменений фармакокинетики тенофовира алафенамида или его метаболита тенофовира у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести выявлено не было. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени в целом концентрации тенофовира алафенамида и тенофовира в плазме крови были ниже, чем таковые, наблюдаемые у участников исследования с нормальной функцией печени. С поправкой на связывание с белками концентрации несвязанного (свободного) тенофовира алафенамида в плазме крови у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени и нормальный функцией печени были схожими.

Коинфекция, вызванная вирусом гепатита В и/или гепатита С

Фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира алафенамида не была полностью изучена у пациентов с коинфекцией, вызванной вирусом гепатита В и/или С. Ограниченные данные популяционного анализа фармакокинетики (n = 24) показали, что инфекция, обусловленная вирусом гепатита В и/или С, не оказывала клинически значимого влияния на экспозицию усиленного элвитегравира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Беременность и период после родов

Результаты проспективного пострегистрационного исследования показали, что терапия режимами, содержащими кобицистат и элвитегравир во время беременности, приводит к более низким экспозициям элвитегравира и кобицистата (Таблица 3).

Таблица 3. Изменения фармакокинетических параметров кобицистата и элвитегравира в клиническом исследовании у женщин, получавших режимы, содержащие кобицистат и элвитегравир, во втором и третьем триместрах беременности по сравнению с послеродовым периодом (парное сравнение)

Парное сравнение с данными после родов, n	**Среднее изменение (%) фармакокинетических параметров элвитегравира[a]**			**Среднее изменение (%) фармакокинетических параметров кобицистата[a]**		
	AUC_{24}	C_{max}	C_{24}	AUC_{24}	C_{max}	C_{24}
2T/PP, n = 14	↓ 24%[b]	↓ 8%	↓ 81%[b]	↓ 44%[b]	↓ 28%[b]	↓ 60%[b]
3T/PP, n = 24	↓ 44%[b]	↓ 28%[b]	↓ 89%[b]	↓ 59%[b]	↓ 38%[b]	↓ 76%[b]

2T = второй триместр; 3T = третий триместр; PP = после родов
a парные сравнения
b P < 0,10 по сравнению с послеродовым периодом

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет и массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, эмтрицитабину или тенофовиру.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к кобицистату, тенофовира алафенамиду, элвитегравиру, эмтрицитабину или любому из вспомогательных веществ.
- Дети в возрасте до 6 лет и массой тела менее 25 кг (эффективность и безопасность не установлена у данной популяции).
- Дети в возрасте до 12 лет и массой тела менее 35 кг с нарушением функции почек (отсутствуют данные по режиму дозирования).
- Дети до 18 лет с терминальной стадией почечной недостаточности (отсутствуют данные по режиму дозирования).
- Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) (эффективность и безопасность не установлена у данной популяции).
- Пациенты с расчетным КК ≥15 мл/мин и <30 мл/мин или <15 мл/мин, которым не осуществляется постоянный гемодиализ (безопасность у данной популяции не установлена).
- Беременность и период грудного вскармливания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Совместное применение с лекарственными препаратами, которые метаболизируются преимущественно под действием цитохрома CYP3A и для которых повышение концентрации в плазме крови связано с возможностью развития серьезных или угрожающих жизни нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
  - альфа-1 адреноблокаторы: алфузозин;
  - антиаритмические препараты: амиодарон, хинидин;
  - производные спорыньи: дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин;
  - препараты, стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта: цизаприд;
  - ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: ловастатин, симвастатин;
  - гиполипидемические препараты: ломитапид;
  - нейролептики/антипсихотики: пимозид, луразидон;
  - ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5): силденафил для лечения легочной артериальной гипертензии;
  - седативные/снотворные препараты: мидазолам, триазолам (для приема внутрь).
- Совместное применение с лекарственными препаратами, являющимися сильными индукторами цитохрома CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
  - противосудорожные: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин;
  - антимикобактериальные: рифампицин;
  - лекарственные препараты растительного происхождения: Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).
- Совместное применение с дабигатрана этексилатом, субстратом Р-гликопротеина (P-gp) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, в том числе хронический активный гепатит В или С (см. раздел «Особые указания»);
- У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ (см. раздел «Особые указания»);
- Следует применять с осторожностью со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Противогрибковые препараты: кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, флуконазол;
- Антибиотики группы макролидов: телитромицин;
- Противодиабетические препараты: метформин;
- Пероральные контрацептивные препараты, содержащие дроспиренон в качестве прогестагена;
- Антиаритмические средства: дигоксин, дизопирамид, флекаинид, лидокаин системного действия, мексилетин, пропафенон;
- Блокаторы рецепторов эндотелина: бозентан;
- Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы): аторвастастин, питавастатин;
- Совместное применение с тадалафилом для лечения легочной артериальной гипертензии.

- Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
  - Антимикобактериальные препараты: рифабутин;
  - Совместное применение с глюкокортикостероидами, которые метаболизируются под действием цитохрома CYP3A, включая бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон;
  - Антикоагулянты: апиксабан, ривароксабан, эдоксабан;
  - Антиагреганты: клопидогрел;
  - Ингаляционный бета-агонист: салметерол.
- Следует избегать совместного применения со следующими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
  - Лекарственные препараты, содержащие тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, применяемые для лечения ВГВ инфекции;
  - Лекарственные препараты для лечения ВИЧ-инфекции;
  - Совместное применение с пероральными контрацептивными препаратами, содержащими иной прогестаген, чем дроспиренон или норгестимат;
  - Совместное применение с препаратом колхицин у пациентов с нарушением функции почек или печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины с детородным потенциалом / мужская и женская контрацепция

Применение препарата Генвоя® должно сопровождаться применением эффективных методов контрацепции (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Беременность

Соответствующие и строго контролируемые исследования применения препарата Генвоя® или его компонентов у беременных женщин отсутствуют. Данные по применению препарата Генвоя® у беременных женщин ограничены или отсутствуют (менее 300 исходов беременности). Однако, большое количество данных по беременным женщинам (более 1000 исходов у подвергавшихся воздействию препарата) указывает на отсутствие как мальформационной, так и фетальной/неонатальной токсичности, связанной с эмтрицитабином.

Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное неблагоприятное воздействие элвитегравира, кобицистата или эмтрицитабина, принимаемых отдельно, на показатели фертильности, беременность, фетальное развитие, родоразрешение или постнатальное развитие. Исследования тенофовира алафенамида на животных показали отсутствие признаков неблагоприятного воздействия тенофовира алафенамида на показатели фертильности, беременность или фетальное развитие.

Было показано, что терапия кобицистатом и элвитегравиром во втором и третьем триместрах беременности приводит к снижению экспозиции элвитегравира (см. раздел «Фармакокинетика»). Концентрации кобицистата уменьшаются, что может не обеспечить достаточного бустирования. Существенное снижение экспозиции элвитегравира может привести к вирусологической неудаче и повышенному риску передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. В связи с этим, применение препарата Генвоя® противопоказано во время беременности. Женщины, которые забеременели во время терапии препаратом Генвоя®, должны быть переведены на альтернативный режим (см. раздел «Особые указания»).

Период грудного вскармливания

Сведения о том, выделяются ли элвитегравир, кобицистат и тенофовира алафенамид в человеческое молоко, отсутствуют. Эмтрицитабин выделяется в грудное молоко. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что элвитегравир, кобицистат и тенофовир выделяются в молоко.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Недостаточно информации о влиянии элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина и тенофовира на новорожденных/младенцев. Поэтому препарат Генвоя® противопоказан в период грудного вскармливания.

Во избежание вертикальной передачи ВИЧ младенцу женщинам, живущим с ВИЧ, не рекомендуется осуществлять грудное вскармливание.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Генвоя® на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных влияние элвитегравира, кобицистата, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида на спаривание или показатели фертильности отсутствовало.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Взрослые и дети в возрасте 6 лет и старше и массой тела не менее 25 кг

Рекомендуемая доза препарата Генвоя® - 1 таблетка в сутки (для приема внутрь) во время еды. Из-за горького вкуса таблетки не рекомендуется разжевывать или разламывать. Пациенты, которые не могут проглотить таблетку целиком, могут разделить ее пополам и принять обе половины одну за другой, незамедлительно обеспечив прием полной дозы.

Если пропуск в приеме дозы препарата Генвоя® составляет менее 18 часов от обычного времени приема, пациент должен как можно скорее принять препарат Генвоя® с пищей и продолжить обычную схему лечения. Если прием дозы препарата Генвоя® пропущен более чем на 18 часов, пациенту не нужно принимать эту дозу, а следует просто продолжить прием препарата по обычной схеме.

В случае возникновения рвоты в течение часа после приема препарата Генвоя® следует принять еще одну таблетку.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы препарата Генвоя® у пациентов пожилого возраста не требуется (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

Коррекция дозы препарата Генвоя® у взрослых или подростков (в возрасте старше 12 лет и массой тела не менее 35 кг) с расчетным клиренсом креатинина (КК) ≥30 мл/мин не требуется.

Прием препарата Генвоя® следует прервать пациентам, расчетный КК которых опустился ниже 30 мл/мин в процессе лечения (см. раздел «Фармакокинетика»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Коррекция дозы препарата Генвоя® у взрослых с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, не требуется; тем не менее, в основном следует избегать применения препарата Генвоя®, хотя он может быть использован у пациентов, если предполагаемая польза превосходит потенциальный риск (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»). В дни проведения гемодиализа препарат Генвоя® следует применять после завершения сеанса гемодиализа.

Следует избегать применения препарата Генвоя® у пациентов с расчетным КК ≥15 мл/мин и <30 мл/мин или <15 мл/мин, которым не осуществляется постоянный гемодиализ, так как безопасность препарата Генвоя® у данной популяции не установлена.

Отсутствуют данные, позволяющие дать рекомендации относительно дозирования препарата у детей в возрасте до 12 лет с нарушением функции почек или у детей до 18 лет с терминальной стадией почечной недостаточности.

Нарушение функции печени

Не требуется коррекция дозы препарата Генвоя® для пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью тяжести печеночной недостаточности. Действие препарата Генвоя® не исследовалось у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), поэтому прием препарата Генвоя® противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Генвоя® у детей в возрасте до 6 лет или с массой тела менее 25 кг пока не доказана.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сводные данные по профилю безопасности

Оценка нежелательных реакций основана на данных по безопасности, полученных в ходе всех исследований Фаз 2 и 3 с применением препарата Генвоя®, а также на опыте пострегистрационного применения. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях на протяжении 144 недель были тошнота (11%), диарея (7%) и головная боль (6%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции в Таблице 4 перечислены согласно классу систем органов и частоте встречаемости. Категории частоты определены следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10) и нечасто (от ≥1/1000 до <1/100).

Таблица 4: Табличный список нежелательных реакций

Частота	**Нежелательная реакция**
Нарушения системы крови и лимфатической системы	
Нечасто:	анемия[1]
Нарушения психики	
Часто:	необычные сновидения
Нечасто:	суицидальная идея и суицидальная попытка (у пациентов с ранее выявленными случаями депрессии или психиатрического заболевания), депрессия[2]
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	головная боль, головокружение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	тошнота
Часто:	диарея, рвота, боль в области живота, метеоризм
Нечасто:	диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто:	сыпь
Нечасто:	ангионевротический отек[3,4], зуд, крапивница[4]
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	
Часто:	усталость

[1] Эту нежелательную реакцию не наблюдали в клинических исследованиях препарата Генвоя® Фазы 3, но выявили в клинических исследованиях или в ходе пострегистрационного опыта применения эмтрицитабина при применении с другими антиретровирусными препаратами.

[2] Эту нежелательную реакцию не наблюдали в клинических исследованиях препарата Генвоя® Фазы 3, но выявили в клинических исследованиях элвитегравира при применении с другими антиретровирусными препаратами.

[3] Эту нежелательную реакцию выявили в ходе пострегистрационного наблюдения препаратов, содержащих эмтрицитабин.

[4] Эту нежелательную реакцию выявили в ходе пострегистрационного наблюдения препаратов, содержащих тенофовира алафенамид.

Описание отдельных нежелательных реакций

Метаболические показатели

Масса тела и концентрации липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться в ходе антиретровирусной терапии (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может возникать воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции. Также сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунные гепатиты); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти явления могли возникать через много месяцев после начала лечения (см. раздел «Особые указания»).

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или при длительной кАРТ. Частота таких случаев неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Изменения концентрации креатинина в сыворотке крови

Кобицистат повышает концентрацию креатинина в сыворотке крови за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина без воздействия на клубочковую фильтрацию почек. В клинических исследованиях препарата Генвоя® повышение концентрации креатинина в сыворотке крови возникало к второй неделе лечения и оставалось стабильным на протяжении 144 недель. У ранее не проходивших лечения пациентов среднее изменение от исходного уровня на 0,04 ± 0,12 мг/дл (3,5 ± 10,6 мкмоль/л) наблюдалось после 144 недель лечения. Средние повышения относительно исходного уровня в группе с приемом препарата Генвоя® были меньше, чем в группе с приемом элвитегравира 150 мг / кобицистата 150 мг / эмтрицитабина 200 мг / тенофовира дизопроксила (в форме фумарата) 245 мг (E/C/F/TDF) на неделе 144 (разность −0,04, $p < 0,001$).

Изменения в лабораторных показателях обмена липидов

В исследованиях у ранее не получавших лечения пациентов в обеих группах на 144 неделе наблюдалось повышение показателей липидного спектра натощак относительно исходного уровня: концентрация общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (прямой метод), а также триглицеридов. Увеличение медианных значений этих показателей относительно исходного уровня было более значительным в группе препарата Генвоя® по сравнению с группой E/C/F/TDF на 144 неделе ($p < 0,001$ для разницы между группами терапии в отношении определяемых натощак показателей общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП методом прямого измерения и триглицеридов). Изменение медианного значения (Q1, Q3) относительно исходного уровня для отношения общего холестерина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

к холестерину ЛПВП на 144 неделе составляло 0,2 (-0,3; 0,7) в группе препарата Генвоя® и 0,1 (-0,4; 0,6) в группе E/C/F/TDF (p = 0,006 для разницы между группами терапии).

Дети

Безопасность препарата Генвоя® оценивалась на протяжении 48 недель у инфицированных ВИЧ-1 подростков в возрасте от 12 до <18 лет с массой тела ≥35 кг (n = 100), а также у детей в возрасте от 7 до <12 лет и массой тела >25 кг (n = 52). Профиль безопасности у пациентов детского возраста, получавших терапию препаратом Генвоя®, был схож с таковым у взрослых. После 48 недель лечения препаратом Генвоя® снижение минеральной плотности костей (МПК) позвоночника и всего тела без включения костей черепа ≥4 % было зарегистрировано у 2,1 % (1/47) и 0,0 % подростков, у 12,2 % (6/49) и 3,9 % (2/51) детей в возрасте от 7 до <12 лет с массой тела не менее 25 кг.

Другие особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность применения препарата Генвоя® у 248 инфицированных ВИЧ-1 пациентов, которые либо не получали лечения ранее (n = 6), либо достигли вирусологической супрессии (n = 242), с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (КК (рассчитанный по методу Кокрофта-Голта): 30-69 мл/мин) оценивали в течение 144 недель в открытом клиническом исследовании Фазы 3. Профиль безопасности препарата Генвоя® у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести был схож с таковым у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел «Фармакодинамика»).

Безопасность препарата Генвоя® оценивалась у 55 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией с терминальной стадией почечной недостаточности (КК (рассчитанный по методу Кокрофта-Голта) <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, на протяжении 48 недель в ходе открытого несравнительного клинического исследования Фазы 3. Профиль безопасности препарата Генвоя® у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, был схож с таковым у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ

Безопасность препарата Генвоя® оценивали у 72 пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ, получающих лечение по поводу ВИЧ в открытом клиническом исследовании Фазы 3 в течение 48 недель. Пациентов переводили с других антиретровирусных режимов (включавших тенофовира дизопроксил у 69 из 72 пациентов) на препарат Генвоя. На

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

основании этих ограниченных данных профиль безопасности препарата Генвоя® у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ был схожим с таковым у пациентов с моноинфекцией ВИЧ-1.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением на предмет появления признаков токсичности (см. раздел «Побочное действие»). Лечение передозировки препаратом Генвоя® включает в себя общие поддерживающие меры, в том числе, контроль показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Поскольку элвитегравир и кобицистат обладают высокой степенью связываемости с белками плазмы крови, маловероятно, что они будут в значительной степени удалены путем гемодиализа или перитонеального диализа. Эмтрицитабин можно удалить посредством гемодиализа, который удаляет приблизительно 30% дозы эмтрицитабина за период диализа длительностью 3 часа, если он начат в пределах 1,5 часов от приема эмтрицитабина. Тенофовир эффективно удаляется путем гемодиализа с коэффициентом экстракции приблизительно 54%. Неизвестно, удаляется ли эмтрицитабин или тенофовир при перитонеальном диализе.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Препарат Генвоя® не следует принимать совместно с другими антиретровирусными лекарственными препаратами. Поэтому информация относительно межлекарственных взаимодействий с другими антиретровирусными препаратами (включая ингибиторы протеазы и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [ННИОТ]) не представлена (см. раздел «Особые указания»). Исследования взаимодействия проводили с участием только взрослых пациентов.

Препарат Генвоя® не следует принимать одновременно с лекарственными препаратами, содержащими тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, применяемыми для лечения инфекции ВГВ.

Элвитегравир

Элвитегравир метаболизируется преимущественно под действием цитохрома CYP3A, и лекарственные препараты, которые являются индукторами или ингибиторами цитохрома CYP3A, могут влиять на действие элвитегравира. Совместное применение препарата Генвоя® с лекарственными препаратами, которые являются индукторами цитохрома

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

CYP3A, может приводить к уменьшению концентраций элвитегравира в плазме крови и снижению терапевтического эффекта препарата Генвоя® (см. «Одновременное применение противопоказано» и раздел «Противопоказания»). Элвитегравир может иметь способность к индукции ферментов цитохрома CYP2C9 и/или индуцибельной уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT); в связи с этим концентрация субстратов этих ферментов в плазме крови может снижаться.

Кобицистат

Кобицистат является сильным необратимым ингибитором цитохрома CYP3A, а также субстратом для цитохрома CYP3A. При этом кобицистат является слабым ингибитором цитохрома CYP2D6 и метаболизируется, в незначительной степени, под действием цитохрома CYP2D6. Лекарственные препараты, которые ингибируют цитохром CYP3A, могут снижать клиренс кобицистата, приводя к увеличению концентрации кобицистата в плазме крови.

Лекарственные препараты, в высокой степени зависимые от метаболизма цитохрома CYP3A и имеющие высокий уровень метаболизма при первом прохождении через печень, являются наиболее восприимчивыми к значительному повышению экспозиции при совместном применении с кобицистатом (см. «Одновременное применение противопоказано» и раздел «Противопоказания»).

Кобицистат является ингибитором следующих транспортеров: P-gp, белка резистентности рака молочной железы (BCRP), транспортного полипептида органических анионов (OATP) OATP1B1 и OATP1B3. Совместное применение с лекарственными препаратами, которые являются субстратами P-gp, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3, может приводить к увеличению концентрации этих препаратов в плазме.

Эмтрицитабин

Исследования *in vitro* и клинические исследования фармакокинетических взаимодействий между препаратами показали, что вероятность опосредованных цитохромом CYP взаимодействий эмтрицитабина с другими лекарственными препаратами является низкой. Совместное применение эмтрицитабина с лекарственными препаратами, которые выводятся путем активной канальцевой секреции, может повышать концентрации эмтрицитабина и/или совместно принимаемого лекарственного препарата. Лекарственные препараты, снижающие функцию почек, могут увеличивать концентрации эмтрицитабина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тенофовира алафенамид

Тенофовира алафенамид переносится P-gp и BCRP. Применение лекарственных препаратов, значительно влияющих на активность P-gp и BCRP, может приводить к изменениям абсорбции тенофовира алафенамида. Тем не менее, при совместном применении с кобицистатом в составе препарата Генвоя® достигается почти максимальное ингибирование P-gp под действием кобицистата, приводящее к увеличению доступности тенофовира алафенамида с получением экспозиций, сопоставимых с 25 мг тенофовира алафенамида в виде монопрепарата. В связи с этим ожидается отсутствие дополнительного увеличения экспозиций тенофовира алафенамида при применении препарата Генвоя® в сочетании с другим ингибитором P-gp и/или BCRP (например, кетоконазолом). На основании данных исследования *in vitro* при совместном применении тенофовира алафенамида и ингибиторов ксантиноксидазы (например, фебуксостата) повышение системной экспозиции тенофовира *in vivo* не ожидается. Исследования *in vitro* и клинические исследования фармакокинетических взаимодействий между препаратами показали, что вероятность опосредованных цитохромом CYP взаимодействий тенофовира алафенамида с другими лекарственными препаратами является низкой. Тенофовира алафенамид не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Тенофовира алафенамид не является ингибитором или индуктором изофермента CYP3A *in vivo.* Тенофовира алафенамид является субстратом OATP *in vitro.* К числу ингибиторов OATP и BCRP относится циклоспорин.

Одновременное применение противопоказано

Совместное применение препарата Генвоя® и некоторых лекарственных препаратов, которые метаболизируются преимущественно под действием цитохрома CYP3A, может приводить к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови, что связано с возможностью развития серьезных или угрожающих жизни нежелательных реакций, таких как периферический вазоспазм или ишемия (например, дигидроэрготамин, эрготамин, эргометрин), либо миопатия, включая рабдомиолиз (например, симвастатин, ловастатин), либо удлинение или усиление седации, либо угнетение дыхания (например, мидазолам или триазолам при приеме внутрь). Совместное применение препарата Генвоя® и других лекарственных препаратов, которые метаболизируются преимущественно под действием цитохрома CYP3A, таких как амиодарон, ломитапид, хинидин, цизаприд, пимозид, луразидон, алфузозин и силденафил при легочной артериальной гипертензии, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Совместное применение препарата Генвоя® и некоторых лекарственных препаратов, индуцирующих цитохром CYP3A, таких как Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, может приводить к значимому снижению концентраций кобицистата и элвитегравира в плазме крови, что может повлечь за собой потерю терапевтического эффекта и развитие резистентности (см. раздел «Противопоказания»).

Прочие взаимодействия

Кобицистат и тенофовира алафенамид не являются ингибиторами человеческого UGT1A1 *in vitro.* Неизвестно являются ли кобицистат, эмтрицитабин или тенофовира алафенамид ингибиторами других ферментов UGT.

Взаимодействия между компонентами препарата Генвоя® и потенциально совместно применяемыми лекарственными препаратами перечислены в Таблице 5 ниже (повышение обозначено как «↑», снижение – «↓», отсутствие изменений – «↔»). Описанные взаимодействия основаны на исследованиях, проводимых с препаратом Генвоя® или с компонентами препарата Генвоя® (элвитегравиром, кобицистатом, эмтрицитабином и тенофовира алафенамидом) в качестве монотерапии и/или комбинированной терапии, либо являются возможными межлекарственными взаимодействиями, которые могут возникать при применении препарата Генвоя®.

Таблица 5: Взаимодействия между отдельными компонентами препарата Генвоя® и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол (200 мг 2 раза в сутки)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)[2]	Элвитегравир: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 67% C_{max}: ↔ Концентрации кетоконазола и/или кобицистата могут увеличиваться при совместном применении с препаратом Генвоя®.	При совместном применении с препаратом Генвоя® максимальная суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг в сутки. Следует соблюдать осторожность, а также рекомендуется проведение клинического мониторинга в ходе совместного применения препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
Итраконазол[3] Вориконазол[3] Позаконазол[3] Флуконазол	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации итраконазола, флуконазола и позаконазола могут увеличиваться при совместном применении с кобицистатом. Концентрации вориконазола могут увеличиваться или уменьшаться при совместном применении с препаратом Генвоя®.	При совместном применении с препаратом Генвоя® следует проводить клинический мониторинг. При совместном применении с препаратом Генвоя® максимальная суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг в сутки. Для обоснования применения вориконазола с препаратом Генвоя® рекомендуется оценка соотношения польза/риск.
Антимикобактериальные препараты		
Рифабутин (150 мг через день)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)	Совместное применение рифабутина, сильного индуктора цитохрома CYP3A, может существенно снижать концентрации кобицистата и элвитегравира в плазме, что в результате может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности. Рифабутин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-дезацетил-рифабутин: AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384% Элвитегравир: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔ Кобицистат: AUC: ↔ C_{mm}: ↓ 66% C_{max}: ↔	Не рекомендуется одновременное применение препарата Генвоя® и рифабутина. Если необходимо комбинировать данные препараты, рекомендуемая доза рифабутина составляет 150 мг 3 раза в неделю по установленным дням (например, понедельник–среда–пятница). Связанные с приемом рифабутина нежелательные реакции, включая нейтропению и увеит, являются основанием для усиленного мониторинга в связи с ожидаемым увеличением экспозиции дезацетилрифабутина. Дополнительное снижение дозы рифабутина не изучалось. Необходимо учесть, что доза 150 мг два раза в неделю может не обеспечивать оптимальную экспозицию рифабутина, что ведет к риску возникновения резистентности к рифамицинам и неэффективности терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
Лекарственные препараты для лечения вирусного гепатита С		
Ледипасвир 90 мг один раз в сутки)/ Софосбувир (400 мг один раз в сутки)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)/ Эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки)/ Тенофовира алафенамид (10 мг один раз в сутки)[5]	Ледипасвир: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65% Софосбувир: AUC: ↑ 47% C_{min}: Н/П C_{max}: ↑ 28% Метаболит софосбувира GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Метаболит софосбувира GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Элвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Кобицистат: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ C_{min}: Н/П C_{max}: ↔	Коррекция дозы ледипасвира/софосбувира и препарата Генвоя® при совместном применении не требуется.
Софосбувир (400 мг один раз в сутки)/ Велпатасвир (100 мг один раз в сутки)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)/ Эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки)/	Софосбувир: AUC: ↑ 37% C_{min}: Н/П C_{max}: ↔ Метаболит софосбувира GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔	Коррекция дозы софосбувира/велпатасвира и препарата Генвоя® при совместном применении не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
Тенофовира алафенамид (10 мг один раз в сутки)[5]	Велпатасвир: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30% Элвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Кобицистат: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ C_{min}: Н/П C_{max}: ↓ 20%	
Софосбувир/Велпатасвир/ Воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг+100 мг один раз в сутки)[7]/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)/ Эмтрицитабин (200 мг в сутки)/ Тенофовира алафенамид (10 мг один раз в сутки)[5]	Софосбувир: AUC: ↔ C_{min}: Н/П C_{max}: ↑ 27% Метаболит софосбувира GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{min}: Н/П C_{max}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Элвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32% C_{max}: ↔	Коррекция дозы софосбувира/велпатасвира/ воксилапревира и препарата Генвоя® при совместном применении не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
	Кобицистат: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 250% C_{max}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ C_{min}: Н/П C_{max}: ↓ 21%	
Антибиотики группы макролидов		
Кларитромицин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации кларитромицина и/или кобицистата могут изменяться при совместном применении с препаратом Генвоя®.	Дозирование кларитромицина должно основываться на КК пациента, учитывая влияние кобицистата на КК и концентрацию креатинина в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты с КК более или равным 60 мл/мин: Коррекция дозы кларитромицина не требуется. Пациенты с КК от 30 мл/мин до 60 мл/мин: Дозу кларитромицина следует снизить на 50%.
Телитромицин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации телитромицина и/или кобицистата могут изменяться при совместном применении с препаратом Генвоя®.	При совместном применении с препаратом Генвоя® рекомендуется проводить клинический мониторинг.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин (200 мг два раза в сутки)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)	Совместное применение карбамазепина, сильного индуктора цитохрома CYP3A, может значимо снижать концентрации кобицистата в плазме крови. Элвитегравир: AUC: ↓ 69%	Карбамазепин снижает концентрации элвитегравира и кобицистата в плазме крови, что может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности. Совместное применение препарата Генвоя® с карбамазепином

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
	C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Кобицистат: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Карбамазепин: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Карбамазепин-10,11-эпоксид: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ		
Глюкокортикостероиды		
Глюкокортикостероиды, которые метаболизируются преимущественно под действием цитохрома CYP3A (включая бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации этих лекарственных препаратов в плазме крови могут увеличиваться при совместном применении с препаратом Генвоя®, приводя к снижению концентраций кортизола в сыворотке крови.	Одновременное применение препарата Генвоя® и глюкокортикостероидов, которые метаболизируются под действием цитохрома CYP3A (например, флутиказона пропионат или другие ингаляционные или назальные глюкокортикостероиды) может повышать риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, в том числе синдрома Иценко-Кушинга и подавления функции надпочечников. Совместное применение с глюкокортикостероидами, которые метаболизируются под действием цитохрома CYP3A, не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск, при этом необходимо осуществлять мониторинг системных действий глюкокортикостероидов на пациентов. Следует применять альтернативные препараты глюкокортикостероидов, которые менее зависимы от

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
		опосредованного цитохромом CYP3A метаболизма, например, беклометазон для интраназального или ингаляционного применения, особенно при долговременном применении. При одновременном применении с глюкокортикостероидами для наружного применения, которые метаболизируются под действием цитохрома CYP3A, необходимо учитывать информацию об особых условиях применения глюкокортикостероида, при которых возможно повышение его системной абсорбции.
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ, СОДЕРЖАЩИЕ ПОЛИВАЛЕНТНЫЕ КАТИОНЫ (H-P, Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Антацид в форме суспензии, содержащей магний/алюминий (20 мл однократная доза)/ Элвитегравир (50 мг однократная доза)/ Ритонавир (100 мг однократная доза)	Элвитегравир (антацид в форме суспензии спустя ± 2 часа): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Элвитегравир (одновременный прием): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Концентрации элвитегравира в плазме крови снижаются при применении антацидов из-за локального комплексообразования в желудочно-кишечном тракте, а не из-за изменений значения pH в желудке.	Рекомендуется разделить приём препарата Генвоя® с антацидами, лекарственными препаратами или биологически активными добавками, содержащими поливалентные катионы, как минимум на 4 часа. Сведения о других препаратах, снижающих кислотность (например, антагонисты H_2-рецепторов и ингибиторы протонной помпы) см. в подразделе «Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами».
Добавки, содержащие кальций или железо (включая мультивитамины) Другие катионсодержащие антациды Другие катионсодержащие слабительные средства Сукральфат Буферные лекарственные препараты	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Ожидается, что при совместном применении с антацидами, лекарственными препаратами или биологически активными добавками, содержащими поливалентные катионы, концентрация	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
	элвитегравира в плазме будет снижаться вследствие локального комплексообразования в желудочно-кишечном тракте, а не из-за изменений значения pH в желудке.	
ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метформин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Кобицистат обратимо ингибирует MATE1, и концентрации метформина могут повышаться при его совместном применении с препаратом Генвоя®.	Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами и коррекция дозы метформина у пациентов, принимающих препарат Генвоя®.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон (80-120 мг)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)	Метадон: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Кобицистат: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Элвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Коррекция дозы метадона не требуется.
Бупренорфин/Налоксон (16/4–24/6 мг)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)	Бупренорфин: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Налоксон: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28% Кобицистат: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Элвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Коррекция дозы бупренорфина/налоксона не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Дроспиренон/ Этинилэстрадиол (3 мг/0,02 мг однократная доза)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)	Взаимодействие с препаратом Генвоя® не изучалось. *Ожидается* Дроспиренон: AUC: ↑	Плазменные концентрации дросперинона могут повышаться при совместном применении с препаратами, содержащими кобицистат. Рекомендован клинический мониторинг в связи с возможным риском развития гиперкалиемии. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Генвоя® и гормональных контрацептивов. Гормональный контрацептив должен содержать не менее 30 мкг этинилэстрадиола и содержать дроспиренон или норгестимат в качестве прогестагена, либо пациентки должны использовать альтернативный надежный метод контрацепции (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»). Долгосрочные последствия существенного увеличения экспозиции прогестерона неизвестны.
Норгестимат (0,180/0,215/0,250 мг один раз в сутки)/ Этинилэстрадиол (0,025 мг один раз в сутки)/ Эмтрицитабин/Тенофовира алафенамид (200/25 мг один раз в сутки)[6]	Норелгестромин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Норгестрел: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Норгестимат (0,180/0,215 мг один раз в сутки)/ Этинилэстрадиол (0,025 мг один раз в сутки)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)[4]	Норгестимат: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108% Этинилэстрадиол: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔ Элвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дигоксин (0,5 мг однократная доза)/ Кобицистат (150 мг многократные дозы)	Дигоксин: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41%	Рекомендуется контролировать концентрации дигоксина, когда он сочетается с препаратом Генвоя®.
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин системного действия Мексилетин Пропафенон	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации этих антиаритмических препаратов могут увеличиваться при совместном применении с кобицистатом.	Следует соблюдать осторожность, а также рекомендуется проведение клинического мониторинга при совместном применении с препаратом Генвоя®.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метопролол Тимолол	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации бета-блокаторов могут увеличиваться при совместном применении с кобицистатом.	Рекомендуется проведение клинического мониторинга, а также может потребоваться снижение дозы при совместном применении этих препаратов с препаратом Генвоя®.
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации блокаторов кальциевых каналов могут увеличиваться при совместном применении с кобицистатом.	Клинический мониторинг терапевтических эффектов и нежелательных реакций рекомендован при одновременном применении этих лекарственных препаратов с препаратом Генвоя®.
БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА		
Бозентан	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Совместное применение с препаратом Генвоя® может привести к снижению экспозиций элвитегравира и/или кобицистата, а также к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.	Может быть рассмотрено применение альтернативных антагонистов рецепторов эндотелина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатран	Взаимодействие не изучалось ни с одним из компонентов препарата Генвоя®. Концентрации дабигатрана могут увеличиваться при совместном применении с препаратом Генвоя®, при этом аналогичный эффект может наблюдаться с другими сильными ингибиторами P-gp.	Совместное применение препарата Генвоя® с дабигатраном противопоказано.
Апиксабан Ривароксабан Эдоксабан	Взаимодействие не изучалось ни с одним из компонентов препарата Генвоя®. Совместный прием с препаратом Генвоя® может привести к повышению концентраций ПАПД в плазме, что может вызвать	Совместный прием апиксабана, ривароксабана или эдоксабана с препаратом Генвоя® не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
	повышенный риск кровотечения.	
Варфарин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации варфарина могут изменяться при совместном применении с препаратом Генвоя®.	Во время совместного применения с препаратом Генвоя® рекомендуется контролировать уровень международного нормализованного отношения (МНО). Следует продолжать контролировать МНО в течение первых недель после прекращения лечения препаратом Генвоя®.
АНТИАГРЕГАНТЫ		
Клопидогрел	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Ожидается, что совместное применение клопидогрела с кобицистатом приведет к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови, что может снизить антитромбоцитарную активность клопидогрела.	Совместный прием препарата Генвоя® с клопидогрелом не рекомендуется.
Прасугрел	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Клинически значимое влияние препарата Генвоя® на концентрацию в плазме крови активного метаболита прасугрела не ожидается.	Какая-либо корректировка дозы прасугрела не требуется.
ИНГАЛЯЦИОННЫЙ БЕТА-АГОНИСТ		
Салметерол	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Совместное применение с препаратом Генвоя® может привести к увеличению концентраций салметерола в плазме, что связано с вероятностью возникновения серьезных или угрожающих жизни нежелательных реакций.	Не рекомендуется одновременно применять салметерол и препарат Генвоя®.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ		
Розувастатин (10 мг однократная доза)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)	Элвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Розувастатин: AUC: ↑ 38% C_{min}: Н/П C_{max}: ↑ 89%	Концентрации розувастатина временно увеличиваются при применении с элвитегравиром и кобицистатом. При применении розувастатина в сочетании с препаратом Генвоя® коррекция дозы не требуется.
Аторвастатин (10 мг однократная доза)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)/ Эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки)/ Тенофовира алафенамид (10 мг один раз в сутки)	Аторвастатин: AUC: ↑ 160% C_{min}: Н/П C_{max}: ↑ 132% Элвитегравир AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Концентрации аторвастатина временно увеличиваются при применении с элвитегравиром и кобицистатом. Начинать совместный прием препарата Генвоя® с аторвастатином следует с минимальной возможной дозы аторвастатина при тщательном мониторинге.
Питавастатин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации питавастатина могут увеличиваться при применении с элвитегравиром и кобицистатом.	Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Генвоя® и питавастатина.
Правастатин Флувастатин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Предполагается, что концентрации этих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы будут временно повышаться при применении с элвитегравиром и кобицистатом.	При применении в сочетании с препаратом Генвоя® коррекция дозы не требуется.
Ловастатин Симвастатин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено.	Совместное применение препарата Генвоя® с ловастатином и симвастатином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Ломитапид	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Метаболизм ломитапида очень сильно зависит от CYP3A и совместное применение с препаратом Генвоя® может привести к повышению концентрации ломитапида и, потенциально, к заметному повышению трансаминаз.	Совместное применение препарата Генвоя® с ломитапидом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)		
Силденафил Тадалафил Варденафил	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Ингибиторы ФДЭ-5 метаболизируются преимущественно под действием цитохрома CYP3A. Совместное применение с препаратом Генвоя® может приводить к увеличению концентраций силденафила и тадалафила в плазме крови, что в результате может привести к возникновению нежелательных реакций, связанных с приемом ингибитора ФДЭ-5.	Совместное применение препарата Генвоя® с силденафилом для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. Следует соблюдать осторожность, включая рассмотрение возможности снижения дозы при совместном применении препарата Генвоя® с тадалафилом для лечения легочной артериальной гипертензии. При лечении эректильной дисфункции (совместное применении с препаратом Генвоя®) рекомендуется прием однократной дозы силденафила не более чем 25 мг через 48 часов, варденафила не более чем 2,5 мг через 72 часа или тадалафила не более чем 10 мг через 72 часа.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Сертралин (50 мг однократная доза)/ Элвитегравир (150 мг один раз в сутки)/ Кобицистат (150 мг один раз в сутки)/ Эмтрицитабин (200 мг один раз в сутки)/ Тенофовира алафенамид (10 мг один раз в сутки)[5]	Элвитегравир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовира алафенамид: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Концентрации сертралина не изменяются при совместном применении с препаратом Генвоя®. Коррекция дозы при совместном применении не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
	Сертралин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Трициклические антидепрессанты (ТЦА) Тразодон Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) Эсциталопрам	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации антидепрессантов могут увеличиваться при совместном применении с кобицистатом.	Рекомендуется осторожное постепенное увеличение дозы антидепрессанта и мониторинг ответа на антидепрессант.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Концентрации этих иммунодепрессантов могут увеличиваться при применении с кобицистатом.	При совместном применении с препаратом Генвоя® рекомендуется проводить терапевтический мониторинг.
СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Лоразепам Триазолам Золпидем	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Триазолам метаболизируется преимущественно под действием цитохрома CYP3A. Совместное применение с препаратом Генвоя® может приводить к увеличению концентраций этих лекарственных препаратов в плазме крови, что связано с вероятностью возникновения серьезных или угрожающих жизни нежелательных реакций. Концентрации других бензодиазепинов, включая диазепам, могут увеличиваться при совместном применении с препаратом Генвоя®. Учитывая, что выведение лоразепама происходит без участия цитохрома CYP, ожидается, что влияние на концентрации в плазме крови при совместном применении	Совместное применение препарата Генвоя® с триазоламом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). В отношении других седативных/снотворных препаратов может потребоваться уменьшение дозы и мониторинг концентрации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственный препарат (терапевтическая группа)	**Влияние на концентрации препарата. Среднее процентное изменение AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Рекомендации по совместному применению с препаратом Генвоя®**
	с препаратом Генвоя® будет отсутствовать.	
Мидазолам для приема внутрь (2,5 мг однократная доза)/ Тенофовира алафенамид (25 мг один раз в сутки)	Мидазолам: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Совместное применение препарата Генвоя® и мидазолама для приема внутрь противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Мидазолам для внутривенного введения (1 мг однократная доза)/ Тенофовира алафенамид (25 мг один раз в сутки)	Мидазолам метаболизируется преимущественно под действием цитохрома CYP3A. В связи с присутствием кобицистата совместное применение с препаратом Генвоя® может приводить к увеличению концентраций этого лекарственного препарата в плазме крови, что связано с вероятностью возникновения серьезных или угрожающих жизни нежелательных реакций.	
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Колхицин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Генвоя® не изучено. Совместное применение с препаратом Генвоя® может приводить к увеличению концентраций этого лекарственного препарата в плазме крови.	Может потребоваться снижение дозы колхицина. Пациентам с нарушением функции почек или печени не следует принимать препарат Генвоя® совместно с колхицином.

Н/П – не применимо
ПАПД = пероральный антикоагулянт прямого действия
[1] При наличии данных исследований межлекарственных взаимодействий.
[2] Эти исследования были выполнены с элвитегравиром, усиленным ритонавиром.
[3] Эти лекарственные препараты относятся к классу, для которого можно предположить схожие взаимодействия.
[4] Это исследование проводилось с использованием элвитегравира/кобицистата/эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата.
[5] Это исследование проводилось с использованием препарата Генвоя®.
[6] Это исследование проводилось с использованием эмтрицитабина/тенофовира алафенамида.
[7] Исследование проведено с добавлением 100 мг воксилапревира для достижения экспозиции воксилапревира, ожидаемой у пациентов, инфицированных ВГС.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

На основании исследований межлекарственных взаимодействий, проведенных с препаратом Генвоя® или с компонентами препарата Генвоя®, не было выявлено и не ожидалось никаких клинически значимых межлекарственных взаимодействий между

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

компонентами препарата Генвоя® и следующими лекарственными препаратами: энтекавиром, фамцикловиром, рибавирином, фамотидином и омепразолом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с сочетанной инфекцией, обусловленной ВИЧ и вирусом гепатита В или С

Получающие антиретровирусную терапию пациенты с хроническим гепатитом В или С подвергаются повышенному риску тяжелых или потенциально приводящих к летальному исходу неблагоприятных реакций со стороны печени.

Безопасность и эффективность препарата Генвоя® для пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ-1 и вирусом гепатита С (ВГС), не доказана.

Тенофовира алафенамид активен в отношении вируса гепатита В (ВГВ). Прерывание лечения препаратом Генвоя® пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ может быть связано с тяжелыми обострениями гепатита. Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, прервавших прием препарата Генвоя®, при помощи как клинического, так и лабораторного последующего наблюдения в течение хотя бы нескольких месяцев после отмены лечения.

Заболевание печени

Безопасность и эффективность препарата Генвоя® для пациентов с серьезной исходной патологией печени не доказаны.

Пациенты с уже имеющейся печеночной дисфункцией, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени в процессе комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) и должны находиться под наблюдением согласно общепринятой практике. В случае появления признаков обострения заболевания печени у таких пациентов необходимо рассмотреть прерывание или приостановление лечения.

Масса тела и метаболические параметры

В ходе антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и концентрации липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут частично быть связаны с контролем заболевания и стилем жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях повышение их уровня свидетельствует об эффективности лечения, тогда как убедительные доказательства, связывающие набор массы тела с какой-либо особой схемой лечения, отсутствуют. Для контроля уровня липидов и глюкозы в крови следует обращаться к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

рекомендациям по лечению ВИЧ. Расстройства липидного обмена необходимо лечить принятыми в клинической практике методами.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеоз(т)идов могут оказывать воздействие на митохондриальную функцию в различной степени, что наиболее ярко выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов в утробе и/или в постнатальный период; это, главным образом, касается схем лечения, включающих зидовудин. К основным описанным нежелательным реакциям относятся гематологические заболевания (анемия, нейтропения) и метаболические расстройства (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти осложнения зачастую носят временный характер. Изредка регистрируются неврологические нарушения с поздним началом (гипертония, судороги, аномальное поведение). Носят ли неврологические нарушения такого рода временный или стойкий характер в настоящее время неизвестно. Полученные данные необходимо принимать во внимание для каждого подвергавшегося в утробе воздействию нуклеоз(т)идных аналогов ребенка, у которого обнаруживаются серьезные клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологического характера. Полученные данные не затрагивают действующие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предупреждения вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время назначения комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может возникать воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные микроорганизмы и вызывать тяжелые клинические состояния или обострение симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Соответствующие примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и вызванную *Pneumocystis jirovecii* пневмонию. Любые воспалительные симптомы нужно оценивать и назначать лечение при необходимости.

Также сообщалось о случаях аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунные гепатиты) на фоне восстановления иммунитета, однако отмеченное время

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

начала заболевания сильно отличалось, и эти случаи могли возникать через много месяцев после начала лечения.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Генвоя® или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжать развиваться оппортунистические инфекции и прочие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому они должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с сопутствующими ВИЧ заболеваниями.

Остеонекроз

Хотя этиология заболевания считается многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, выраженную иммуносупрессию, повышенный индекс массы тела), сообщалось о случаях развития остеонекроза, особенно у пациентов с прогрессирующей стадией ВИЧ и/или при долговременном применении кАРТ. Пациентам необходимо порекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они почувствуют боль и ломоту в суставах, скованность в суставах или затруднения при движении.

Нефротоксичность

Нельзя исключать потенциальный риск развития нефротоксичности в результате длительного воздействия низких уровней тенофовира при применении тенофовира алафенамида.

Рекомендуется проводить оценку функции почек у всех пациентов перед началом или в момент начала терапии препаратом Генвоя®, а также проводить ее мониторинг у всех пациентов по мере клинической необходимости. При развитии клинически значимого ухудшения почечной функции или при появлении признаков проксимальной почечной тубулопатии следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата Генвоя®.

Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на постоянном гемодиализе

В основном, следует избегать применения препарата Генвоя®, хотя он может быть использован у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, если предполагаемая польза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

превосходит потенциальный риск (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследовании препарата Генвоя® у инфицированных ВИЧ-1 взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (расчетный КК <15 мл/мин), находящихся на постоянном гемодиализе, эффективность была подтверждена на протяжении 48 недель, но экспозиция эмтрицитабина была значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Несмотря на то, что не было выявлено новых проблем по безопасности, осложнения на фоне увеличенной экспозиции эмтрицитабина остаются не ясными (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакокинетика»).

Назначение совместно с другими лекарственными препаратами

Некоторые лекарственные препараты не следует назначать совместно с препаратом Генвоя® (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препарат Генвоя® не следует назначать совместно с другими антиретровирусными лекарственными препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препарат Генвоя® не следует принимать одновременно с лекарственными препаратами, содержащими тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или адефовира дипивоксил, применяемыми для лечения инфекции ВГВ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Требования в отношении контрацепции

Пациенткам, способным к деторождению, следует использовать либо гормональный контрацептивный препарат, содержащий не менее 30 мкг этинилэстрадиола и дросперинон или норгестимат в качестве прогестагена, либо использовать альтернативный надежный метод контрацепции (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Применение препарата Генвоя® с пероральными контрацептивами, содержащими иные прогестагены, чем норгестимат, следует избегать (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Ожидается, что концентрация дроспиренона после совместного применения с препаратом Генвоя® будет увеличена, а клинический мониторинг рекомендуется в связи с возможным риском развития гиперкалиемии (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Беременность

Было показано, что терапия кобицистатом и элвитегравиром во втором и третьем триместрах беременности приводит к снижению экспозиции элвитегравира (см. раздел «Фармакокинетика»). В связи с этим, применение препарата Генвоя® противопоказано во время беременности. Женщины, которые забеременели во время терапии препаратом Генвоя®, должны быть переведены на альтернативный режим (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Дети

В клиническом исследовании Фазы 2/3 сообщалось о снижении МПК (≥4 %) позвоночника и всего тела без включения костей черепа у пациентов в возрасте между 7 и <12 годами с массой тела не менее 25 кг, получавших препарат Генвоя® в течение 48 недель (см. раздел «Побочное действие»). Долгосрочные эффекты изменений МПК на растущую кость, включая риск переломов, не ясны. Рекомендуется мультидисциплинарный подход для принятия решения о соответствующем мониторинге во время лечения.

Вспомогательные вещества

Препарат Генвоя® содержит лактозы моногидрат. Препарат противопоказан пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Препарат Генвоя® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Генвоя® может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о случаях головокружения во время лечения препаратом Генвоя®.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг+10 мг+150 мг+200 мг.

По 30 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

Свободное пространство во флаконе заполняют ватой из полиэстера.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Внутрь флакона помещают поглотитель влаги (силикагель) 3 грамма.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

По 30 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

Свободное пространство во флаконе заполняют ватой из полиэстера.

Внутрь флакона помещают поглотитель влаги (силикагель) 3 грамма.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания / Gilead Sciences International Ltd, UK

Flowers Building, Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GT, UK

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Первичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Выпускающий контроль качества:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

***Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу**:*

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»

Российская Федерация, 125196 Москва, ул. Лесная, дом 9

Тел.: +7 (495) 139 95 00

E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Производство готовой лекарственной формы:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Первичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2025 № 21336
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества и организация, принимающая претензии потребителей:

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

305022, Россия, Курская область, г. Курск,

ул. 2-я Агрегатная, 1а/18

Тел./факс: +7 (4712) 34-03-13

www.pharmstd.ru