

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 150 mg di elvitegravir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 10 mg di tenofovir alafenamide.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 60 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa verde a forma di capsula, rivestita con film, di dimensioni di 19 mm x 8,5 mm, impressa con "GSI" da un lato della compressa e con "510" dall'altro lato della compressa.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Genvoya è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) infetti dal virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata a resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

#### Posologia

*Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg*

Una compressa da assumere una volta al giorno, con del cibo.

Se il paziente dimentica una dose di Genvoya entro 18 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Genvoya al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Genvoya per oltre 18 ore, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Genvoya, deve assumere un'altra compressa.

### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Genvoya nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Genvoya negli adulti o negli adolescenti (di età pari almeno a 12 anni e con peso corporeo di almeno 35 kg) con clearance stimata della creatinina (CrCl)  $\geq$  30 ml/min.

Genvoya non deve essere assunto da pazienti con CrCl stimata  $<$  30 ml/min, perché sono disponibili dati limitati sull'uso di Genvoya in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Genvoya deve essere interrotto nei pazienti nei quali la CrCl stimata scende sotto 30 mL/min durante il trattamento (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Genvoya nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Genvoya non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C); pertanto, l'uso di Genvoya non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Genvoya nei bambini di età inferiore ai 12 anni o con peso corporeo  $<$  35 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Le compresse di Genvoya devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa rivestita con film non deve essere masticata, frantumata o divisa.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con i seguenti medicinali, a causa del rischio di reazioni avverse gravi o potenzialmente fatali o di perdita della risposta virologica con possibile resistenza a Genvoya (vedere paragrafo 4.5):

- antagonisti dei recettori alfa 1-adrenergici: alfuzosina
- antiaritmici: amiodarone, chinidina
- anticonvulsivi: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- antimicobatterici: rifampicina
- derivati dell'ergot: diidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- regolatori della motilità gastrointestinale: cisapride
- prodotti fitoterapici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- inibitori della HMG Co-A reduttasi: lovastatina, simvastatina
- neurolettici: pimoziide
- inibitori della PDE-5: sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare
- sedativi/ipnotici: midazolam somministrato per via orale, triazolam

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

##### Pazienti co-infetti con HIV e virus dell'epatite B o C

I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

La sicurezza e l'efficacia di Genvoya in pazienti co-infetti con HIV-1 e virus dell'epatite C (HCV) non sono state stabilite. Tenofovir alafenamide è attivo nei confronti del virus dell'epatite B (HBV), ma la sua efficacia clinica nei confronti del virus è oggetto di studio e non è ancora stata interamente stabilita.

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Genvoya può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti con HIV e HBV, che hanno interrotto la somministrazione di Genvoya devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un *follow up* sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Genvoya non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali contenenti tenofovir disoproxil (come fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil, utilizzati nel trattamento dell'infezione da HBV.

##### Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di Genvoya in pazienti con significative alterazioni epatiche al basale non sono state stabilite.

Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART) mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzionalità epatica e dovrebbero essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'eventualità di interrompere o sospendere il trattamento.

##### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

##### Disfunzione mitocondriale

È stato dimostrato, sia *in vivo* che *in vitro*, che analoghi nucleosidici e nucleotidici causano livelli variabili di danno mitocondriale. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici. Le principali reazioni avverse riportate sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia), alterazioni metaboliche (iperlactatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono stati riportati come episodi tardivi alcune alterazioni neurologiche (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se le alterazioni neurologiche siano transitorie o permanenti. Per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici o nucleotidici, anche se HIV negativo, deve essere eseguito un *follow up* clinico e di laboratorio e, nel caso di segni o sintomi rilevanti, un esame completo per

rilevare possibili disfunzioni mitocondriali. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti infetti da HIV trattati con CART, inclusa l'emtricitabina, è stata segnalata la sindrome da riattivazione immunitaria. In pazienti infetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò includono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, quando necessario.

Nell'ambito della riattivazione immunitaria sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono Genvoya o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

### Nefrotossicità

Un potenziale rischio di nefrotossicità dovuto all'esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir in seguito alla somministrazione di tenofovir alafenamide non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3).

### Co-somministrazione con altri medicinali

Alcuni medicinali non devono essere co-somministrati con Genvoya (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *Altri medicinali antiretrovirali*

Genvoya non deve essere co-somministrato con altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 4.5).

#### *Contraccezione*

Le pazienti in età fertile devono utilizzare un contraccettivo ormonale contenente almeno 30 µg di etinilestradiolo e contenente norgestimato come progestinico, oppure un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). L'effetto della co-somministrazione di Genvoya con contraccettivi orali contenenti progestinici diversi dal norgestimato non è noto e la co-somministrazione deve, quindi, essere evitata.

## Eccipienti

Genvoya contiene lattosio monoidrato. Di conseguenza, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi, o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Genvoya non deve essere co-somministrato con altri medicinali antiretrovirali. Non si forniscono quindi informazioni sulle interazioni farmacologiche con altri antiretrovirali (inclusi i PI e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI]) (vedere paragrafo 4.4). Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Genvoya non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali contenenti tenofovir disoproxil (come fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizzati per il trattamento dell'infezione da HBV.

## Elvitegravir

Elvitegravir è metabolizzato principalmente da CYP3A e i medicinali che inducono o inibiscono CYP3A possono alterare l'esposizione a elvitegravir. La co-somministrazione di Genvoya con medicinali che inducono CYP3A può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di elvitegravir e una riduzione dell'effetto terapeutico di Genvoya (vedere "Terapie concomitanti controindicate" e paragrafo 4.3). Elvitegravir può eventualmente indurre CYP2C9 e/o gli enzimi uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) inducibili; in quanto tale, può ridurre la concentrazione plasmatica dei substrati di questi enzimi.

## Cobicistat

Cobicistat è un potente inibitore basato sul meccanismo di CYP3A ed è altresì un substrato di CYP3A. Cobicistat è anche un debole inibitore di CYP2D6 ed è metabolizzato, in misura minore, da CYP2D6. I medicinali che inibiscono CYP3A possono ridurre la clearance di cobicistat, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat.

I medicinali che sono altamente dipendenti dal metabolismo via CYP3A e che hanno un elevato metabolismo di primo passaggio sono i più sensibili a notevoli aumenti dell'esposizione quando co-somministrati con cobicistat (vedere "Terapie concomitanti controindicate" e paragrafo 4.3).

Cobicistat è un inibitore delle seguenti proteine di trasporto: P-glicoproteina (P-gp), proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptide di trasporto degli anioni organici (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione con medicinali che sono substrati di P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali.

## Emtricitabina

Studi *in vitro* e studi farmacocinetici clinici di interazione farmacologica hanno evidenziato che il rischio potenziale di interazioni mediate da CYP tra emtricitabina e altri medicinali è basso. La co-somministrazione di emtricitabina con medicinali eliminati tramite secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni di emtricitabina e/o del medicinale co-somministrato. I medicinali che riducono la funzione renale possono aumentare le concentrazioni di emtricitabina.

## Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide è trasportato dalla P-gp e dalla BCRP. I medicinali che alterano notevolmente l'attività della P-gp e della BCRP possono modificare l'assorbimento di tenofovir alafenamide. Tuttavia, in caso di co-somministrazione con cobicistat in Genvoya, si ottiene la pressoché massima

inibizione della P-gp da parte di cobicistat, con conseguente aumento della disponibilità di tenofovir alafenamide ed esposizioni paragonabili a quelle di 25 mg di tenofovir alafenamide somministrato da solo. Pertanto, non ci si attende un ulteriore aumento dell'esposizione a tenofovir alafenamide dopo somministrazione di Genvoya quando usato in combinazione con un altro inibitore della P-gp (ad es. ketoconazolo). Non è noto se la co-somministrazione di Genvoya con inibitori della xantina ossidasi (ad es. febuxostat) aumenti l'esposizione sistemica a tenofovir. Studi *in vitro* e studi farmacocinetici clinici di interazione farmacologica hanno evidenziato che il rischio potenziale di interazioni mediate da CYP tra tenofovir alafenamide e altri medicinali è basso. Tenofovir alafenamide non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamide non è un inibitore di CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamide è un substrato di OATP *in vitro*. Gli inibitori di OATP e BCRP includono la ciclosporina.

#### Terapie concomitanti controindicate

La co-somministrazione di Genvoya con alcuni medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con possibile comparsa di reazioni avverse gravi o potenzialmente fatali come vasospasmo o ischemia periferici (ad es. diidroergotamina, ergotamina, ergometrina), miopatia comprendente rhabdmiolisi (ad es. simvastatina, lovastatina), prolungamento o potenziamento della sedazione o depressione respiratoria (ad es. midazolam somministrato per via orale o triazolam). La co-somministrazione di Genvoya con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A come amiodarone, chinidina, cisapride, pimozide, alfuzosina e sildenafil per l'ipertensione arteriosa polmonare è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di Genvoya con alcuni medicinali che inducono CYP3A, come erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat ed elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.3).

#### Altre interazioni

Cobicistat e tenofovir alafenamide non sono inibitori dell'UGT1A1 umano *in vitro*. Non è noto se cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide siano inibitori di altri enzimi UGT.

Le interazioni tra i componenti di Genvoya e i medicinali eventualmente somministrati congiuntamente sono riportate nella seguente Tabella 1 (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔"). Le interazioni descritte sono basate su studi condotti con Genvoya o con i componenti di Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide), come agenti singoli e/o in associazione, oppure costituiscono potenziali interazioni farmacologiche che possono verificarsi con Genvoya.

**Tabella 1: Interazioni tra i singoli componenti di Genvoya e altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antimicotici</b>		
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno) <sup>2</sup>	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔  Le concentrazioni di ketoconazolo e/o cobicistat possono aumentare con la co-somministrazione di Genvoya.	Se somministrato con Genvoya, la dose giornaliera massima di ketoconazolo non deve superare 200 mg al giorno. Durante la co-somministrazione è necessaria cautela e si consiglia il monitoraggio clinico.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Itraconazolo <sup>3</sup> Voriconazolo <sup>3</sup> Posaconazolo <sup>3</sup> Fluconazolo	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Le concentrazioni di itraconazolo, fluconazolo e posaconazolo possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p> <p>Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire in caso di co-somministrazione con Genvoya.</p>	<p>Deve essere effettuato il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione con Genvoya. Se somministrato con Genvoya, la dose giornaliera massima di itraconazolo non deve superare 200 mg al giorno.</p> <p>Si consiglia la valutazione del rapporto rischio/beneficio per giustificare l'uso di voriconazolo con Genvoya.</p>
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifabutina (150 mg ogni due giorni)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>La co-somministrazione di rifabutina, un potente induttore di CYP3A, può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat ed elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C<sub>min</sub>: ↑ 394% C<sub>max</sub>: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C<sub>min</sub>: ↓ 67% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>La co-somministrazione di Genvoya e rifabutina non è consigliata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte alla settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì).</p> <p>È necessario un monitoraggio più stretto in merito alle reazioni avverse associate a rifabutina, neutropenia e uveite incluse, a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a desacetil-rifabutina. Non è stata studiata un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina. Si ricordi che una dose di 150 mg due volte alla settimana potrebbe non indurre un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifamicina e fallimento della terapia.</p>
<b>Medicinali anti-virus dell'epatite C</b>		
Telaprevir (750 mg tre volte al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno) <sup>4</sup>	<p>Telaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 232% C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>La co-somministrazione con telaprevir può compromettere l'attivazione intracellulare e l'efficacia antivirale clinica di tenofovir alafenamide; pertanto, la co-somministrazione di Genvoya e telaprevir non è consigliata.</p>



Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<p>Ledipasvir (90 mg una volta al giorno)/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)/emtricitabina (200 mg una volta al giorno)/tenofovir alafenamide (10 mg una volta al giorno)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 93% C<sub>max</sub>: ↑ 65%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 28%</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-566500: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 53% C<sub>min</sub>: ↑ 225% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>In caso di co-somministrazione non è giustificato alcun aggiustamento della dose di ledipasvir/sofosbuvir e Genvoya.</p>
<p>Boceprevir</p>	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p>	<p>La co-somministrazione con boceprevir può compromettere l'attivazione intracellulare e l'efficacia antivirale clinica di tenofovir alafenamide; pertanto, la co-somministrazione di Genvoya e boceprevir non è consigliata.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>Antibiotici macrolidi</b>		
Claritromicina	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Le concentrazioni di claritromicina e/o cobicistat possono essere alterate in caso di co-somministrazione di Genvoya.</p>	<p>La somministrazione di claritromicina deve essere basata sulla CrCl del paziente, tenendo in considerazione l'effetto di cobicistat sulla CrCl e sulla creatinina sierica (vedere paragrafo 4.8).</p> <p>Pazienti con CrCl superiore o pari a 60 ml/min: non è necessario alcun aggiustamento della dose di claritromicina.</p> <p>Pazienti con CrCl compresa tra 30 ml/min e 60 ml/min: la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%.</p>
Telitromicina	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Le concentrazioni di telitromicina e/o cobicistat possono essere alterate in caso di co-somministrazione di Genvoya.</p>	<p>Si consiglia il monitoraggio clinico durante la co-somministrazione di Genvoya.</p>
<b>ANTICONVULSIVI</b>		
Carbamazepina (200 mg due volte al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>La co-somministrazione di carbamazepina, un potente induttore di CYP3A, può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C<sub>min</sub>: ↓ 97% C<sub>max</sub>: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C<sub>min</sub>: ↓ 90% C<sub>max</sub>: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: ↑ 51% C<sub>max</sub>: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epossido: AUC: ↓ 35% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 27%</p>	<p>Carbamazepina riduce le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir e cobicistat, il che potrebbe portare ad una perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione di Genvoya con carbamazepina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>GLUCOCORTICOIDI</b>		
<b>Corticosteroidi inalati/nasali</b>		
Fluticasone	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>L'uso congiunto di fluticasone propionato inalato o nasale e Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche di fluticasone, con conseguente riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	Durante la co-somministrazione con Genvoya è necessaria cautela e si consiglia il monitoraggio clinico.
<b>ANTIACIDI</b>		
Sospensione di antiacidi contenenti magnesio/alluminio (20 ml singola dose)/elvitegravir (50 mg singola dose)/ritonavir (100 mg singola dose)	<p>Elvitegravir (sospensione di antiacidi dopo ± 2 ore): AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir (somministrazione contemporanea): AUC: ↓ 45% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir si riducono con gli antiacidi a causa della formazione locale di complessi nel tratto gastrointestinale e non a causa di alterazioni del pH gastrico. Si raccomanda un intervallo di almeno 4 ore tra la somministrazione di Genvoya e degli antiacidi.</p> <p>Per informazioni su altri riduttori di acido (ad es. antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> e inibitori della pompa protonica), si rimanda a “Studi condotti con altri medicinali”.</p>
<b>INTEGRATORI ALIMENTARI</b>		
Integratori multivitaminici	Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.	Poiché non è possibile escludere l'effetto della formazione di complessi cationici di elvitegravir quando Genvoya viene somministrato insieme a integratori multivitaminici, è consigliabile somministrare Genvoya e gli integratori multivitaminici a distanza di almeno 4 ore l'uno dall'altro.
<b>ANTIDIABETICI ORALI</b>		
Metformina	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Cobicistat inibisce in modo reversibile MATE1 e le concentrazioni di metformina possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con Genvoya.</p>	Si consigliano un attento monitoraggio del paziente e un adattamento della dose di metformina nei pazienti che assumono Genvoya.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone (80-120 mg)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Metadone: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Non è necessario alcun adattamento posologico per il metadone.
Buprenorfina/naloxone (da 16/4 a 24/6 mg)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C<sub>min</sub>: ↑ 66% C<sub>max</sub>: ↑ 12%</p> <p>Naloxone: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 28%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Non è necessario alcun adattamento posologico per buprenorfina/naloxone.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Norgestimato (0,180/0,215 mg una volta al giorno)/etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno) <sup>4</sup>	<p>Norgestimato: AUC: ↑ 126% C<sub>min</sub>: ↑ 167% C<sub>max</sub>: ↑ 108%</p> <p>Etinilestradiolo: AUC: ↓ 25% C<sub>min</sub>: ↓ 44% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Si usi cautela in caso di co-somministrazione di Genvoya con un contraccettivo ormonale. Il contraccettivo ormonale deve contenere almeno 30 µg di etinilestradiolo e norgestimato come progestinico, oppure i pazienti devono utilizzare un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).</p> <p>Non sono noti gli effetti a lungo termine di un aumento consistente dell'esposizione al progesterone. L'effetto della co-somministrazione di Genvoya con contraccettivi orali contenenti progestinici diversi dal norgestimato non è noto e la co-somministrazione deve, quindi, essere evitata.</p>

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya</b>
<b>ANTIARITMICI</b>		
Digossina (0,5 mg singola dose)/cobicistat (150 mg dosi multiple)	Digossina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41%	Si consiglia il monitoraggio dei livelli di digossina in caso di associazione di digossina e Genvoya.
Disopiramide Flecainide Lidocaina sistemica Mexiletina Propafenone	Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.  Le concentrazioni di questi antiaritmici possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.	Durante la co-somministrazione con Genvoya è necessaria cautela e si consiglia il monitoraggio clinico.
<b>ANTIPERTENSIVI</b>		
Metoprololo Timololo	Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.  Le concentrazioni dei betabloccanti possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.	In caso di co-somministrazione di questi agenti con Genvoya si consiglia il monitoraggio clinico e può essere necessario ridurre la dose.
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.  Le concentrazioni dei calcio-antagonisti possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.	In caso di co-somministrazione di questi medicinali con Genvoya si consiglia il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse.
<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA</b>		
Bosentan	Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.  La co-somministrazione con Genvoya può ridurre l'esposizione a elvitegravir e/o cobicistat, con perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.	Può essere considerato l'uso di antagonisti dei recettori dell'endotelina alternativi.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Warfarin	Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.  Le concentrazioni di warfarin possono essere modificate in caso di co-somministrazione con Genvoya.	Si consiglia il monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR) durante la co-somministrazione con Genvoya. Il monitoraggio dell'INR deve proseguire nelle prime settimane successive al termine del trattamento con Genvoya.
Dabigatran	Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.  Le concentrazioni di dabigatran possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con Genvoya.	In caso di co-somministrazione di dabigatran con inibitori della P-gp si consiglia il monitoraggio clinico. Un test di coagulazione consente di identificare i pazienti con aumentato rischio emorragico dovuto all'aumentata esposizione a dabigatran.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>BETA AGONISTI INALATI</b>		
Salmeterolo	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>La co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo, con possibili reazioni avverse gravi o potenzialmente fatali.</p>	La co-somministrazione di salmeterolo e Genvoya non è consigliata.
<b>INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI</b>		
Rosuvastatina (10 mg singola dose)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 89%</p>	Le concentrazioni di rosuvastatina aumentano temporaneamente in caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat. Non sono necessari adattamenti posologici in caso di co-somministrazione di rosuvastatina e Genvoya.
Atorvastatina Pitavastatina	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Le concentrazioni di atorvastatina e pitavastatina possono aumentare in caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat.</p>	<p>La co-somministrazione di atorvastatina con Genvoya è sconsigliata. Se l'uso dell'atorvastatina è considerato assolutamente necessario, deve essere somministrata la minore dose possibile di atorvastatina con un attento monitoraggio della sicurezza.</p> <p>Si usi cautela in caso di co-somministrazione di Genvoya con pitavastatina.</p>
Pravastatina Fluvastatina	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Si ritiene che le concentrazioni di questi inibitori della HMG Co-A riducessi aumentino temporaneamente in caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat.</p>	Non sono necessari adattamenti posologici in caso di co-somministrazione con Genvoya.
Lovastatina Simvastatina	Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.	La co-somministrazione di Genvoya con lovastatina e simvastatina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Gli inibitori della PDE-5 sono metabolizzati principalmente da CYP3A. La co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sildenafil e tadalafil, con possibili reazioni avverse associate agli inibitori della PDE-5.</p>	<p>La co-somministrazione di Genvoya e sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare è controindicata.</p> <p>Si usi cautela e si consideri una riduzione della dose in caso di co-somministrazione di Genvoya con tadalafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.</p> <p>Per il trattamento della disfunzione erettile, si consiglia la co-somministrazione con Genvoya di una singola dose di sildenafil non superiore a 25 mg in 48 ore, di vardenafil non superiore a 2,5 mg in 72 ore o di tadalafil non superiore a 10 mg in 72 ore.</p>
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
Sertralina (50 mg singola dose)/Genvoya (150/150/200/10 mg una volta al giorno)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Le concentrazioni di sertralina non sono alterate dalla co-somministrazione con Genvoya. In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Antidepressivi triciclici (TCA, <i>tricyclic antidepressants</i> ) Trazodone Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i> ) Escitalopram	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Le concentrazioni degli agenti antidepressivi possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	Si consigliano un'attenta titolazione della dose dell'antidepressivo e il monitoraggio della risposta all'antidepressivo.
<b>IMMUNOSOPPRESSIVI</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Le concentrazioni di questi immunosoppressivi possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	Si consiglia il monitoraggio terapeutico durante la co-somministrazione con Genvoya.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>SEDATIVI/IPNOTICI</b>		
Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>Triazolam è metabolizzato principalmente da CYP3A. La co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questo medicinale, con possibili reazioni avverse gravi o potenzialmente fatali.</p> <p>Le concentrazioni di altre benzodiazepine, incluso diazepam, possono aumentare quando sono somministrate insieme a Genvoya.</p> <p>Considerando le vie di eliminazione di lorazepam non mediate da CYP, non ci si attendono effetti sulle concentrazioni plasmatiche in caso di co-somministrazione con Genvoya.</p>	<p>La co-somministrazione di Genvoya con triazolam è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Con altri sedativi/ipnotici può essere necessario ridurre la dose e si consiglia il monitoraggio delle concentrazioni.</p>
<p>Midazolam somministrato per via orale (2,5 mg singola dose)/tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno)</p> <p>Midazolam somministrato per via endovenosa (1 mg singola dose)/tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno)</p>	<p>Midazolam:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Midazolam è metabolizzato principalmente da CYP3A. A causa della presenza di cobicistat, la co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questo medicinale, con possibili reazioni avverse gravi o potenzialmente fatali.</p>	<p>La co-somministrazione di Genvoya con midazolam somministrato per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>ANTI-GOTTA</b>		
Colchicina	<p>Interazione non studiata con i componenti di Genvoya.</p> <p>La co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questo medicinale.</p>	<p>Può essere necessario ridurre la dose di colchicina. Genvoya non deve essere co-somministrato con colchicina nei pazienti con compromissione renale o epatica.</p>

N/A = non pertinente

<sup>1</sup> In caso di dati disponibili da studi di interazione farmacologica.

<sup>2</sup> Studi condotti con elvitegravir potenziato con ritonavir.

<sup>3</sup> Medicinali di classi per le quali si prevedono interazioni simili.

<sup>4</sup> Studio condotto con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

### Studi condotti con altri medicinali

Sulla base degli studi di interazione farmacologica condotti con Genvoya o con i componenti di Genvoya non sono state osservate o non si prevedono interazioni farmacologiche clinicamente significative tra i componenti di Genvoya e i seguenti medicinali: entecavir, famciclovir, ribavirina, famotidina e omeprazolo.



## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

L'uso di Genvoya deve essere accompagnato dall'uso di contraccettivi efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati su Genvoya o sui suoi componenti in donne in gravidanza. I dati relativi all'uso di Genvoya in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Tuttavia, un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che emtricitabina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di elvitegravir, cobicistat o emtricitabina, somministrati separatamente, sui parametri di fertilità, sulla gravidanza, sullo sviluppo fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale. Gli studi con tenofovir alafenamide sugli animali non hanno mostrato effetti dannosi di tenofovir alafenamide sui parametri di fertilità, sulla gravidanza o sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3).

Genvoya deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Non è noto se elvitegravir, cobicistat o tenofovir alafenamide siano escreti nel latte materno. Emtricitabina è escretata nel latte materno. In studi sugli animali è stato dimostrato che elvitegravir, cobicistat e tenofovir sono escreti nel latte.

Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir su neonati/lattanti. Pertanto Genvoya non deve essere usato durante l'allattamento.

Per evitare la trasmissione del virus HIV al neonato, si raccomanda che le donne infette da HIV non allattino i propri neonati, in nessuna circostanza.

### Fertilità

Non vi sono dati sulla fertilità relativi all'uso di Genvoya negli esseri umani. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti da parte di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide sui parametri di accoppiamento o fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti devono essere informati che sono stati riportati episodi di capogiri durante il trattamento con Genvoya.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Sintesi del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati di sicurezza ottenuti da tutti gli studi di fase 2 e 3 nei quali 2.396 pazienti hanno ricevuto Genvoya. Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici della durata di 96 settimane sono state nausea (10%), diarrea (7%) e cefalea (6%) (dati combinati degli studi clinici di fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 in 866 pazienti adulti naïve al trattamento che ricevevano Genvoya).

## Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 2 sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ).

**Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse**

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune:	anemia <sup>1</sup>
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune:	sogni anormali
Non comune:	depressione <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune:	cefalea, capogiro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune:	nausea
Comune:	diarrea, vomito, dolore addominale, flatulenza
Non comune:	dispepsia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune:	eruzione cutanea
Non comune:	angioedema <sup>1,3</sup> , prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune:	affaticamento

<sup>1</sup> Questa reazione avversa non è stata osservata negli studi clinici di fase 3 condotti con Genvoya, bensì identificata negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing per emtricitabina se utilizzato con altri antiretrovirali.

<sup>2</sup> Questa reazione avversa non è stata osservata negli studi clinici di fase 3 condotti con Genvoya, bensì identificata negli studi clinici per elvitegravir se utilizzato con altri antiretrovirali.

<sup>3</sup> Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing per emtricitabina, ma non è stata osservata durante gli studi clinici randomizzati controllati su emtricitabina negli adulti o nella popolazione pediatrica HIV. La frequenza non comune è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti ad emtricitabina durante questi studi clinici (n = 1.563).

## Descrizione di alcune reazioni avverse

### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

### *Sindrome da riattivazione immunitaria*

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### *Osteonecrosi*

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

### *Variazioni della creatinina sierica*

Cobicistat aumenta la creatinina sierica a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina, senza compromettere la funzione glomerulare renale. Negli studi clinici su Genvoya, gli

aumenti della creatinina sierica si sono manifestati entro la settimana 2 di trattamento e sono rimasti stabili per 96 settimane. Nei pazienti naïve al trattamento è stata osservata una variazione media dal basale di  $0,04 \pm 0,11$  mg/dl ( $3,5 \pm 9,7$   $\mu$ mol/l) dopo 96 settimane di trattamento. Gli aumenti medi dal basale nel gruppo Genvoya sono stati inferiori a quelli del gruppo elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (come fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) alla settimana 96 (differenza -0,03,  $p < 0,001$ ).

#### *Variazioni nelle analisi di laboratorio per i lipidi*

Negli studi in pazienti naïve al trattamento, aumenti dal basale sono stati osservati in entrambi i gruppi di trattamento per i seguenti parametri lipidici a digiuno: colesterolo totale, colesterolo LDL diretto, colesterolo HDL diretto e trigliceridi alla settimana 96. L'aumento mediano dal basale di questi parametri è stato maggiore nel gruppo Genvoya rispetto al gruppo E/C/F/TDF alla settimana 96 ( $p < 0,001$  per la differenza tra i gruppi di trattamento per colesterolo totale, colesterolo LDL diretto, colesterolo HDL diretto e trigliceridi a digiuno). La variazione mediana (Q1, Q3) dal basale del rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL alla settimana 96 è stata di 0,1 (-0,3; 0,7) nel gruppo Genvoya e 0,0 (-0,4; 0,5) nel gruppo E/C/F/TDF ( $p < 0,001$  per la differenza tra i gruppi di trattamento).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza di Genvoya in pazienti pediatriche infetti da HIV-1, naïve al trattamento e di età compresa tra 12 e < 18 anni, è stata valutata per 24 settimane in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-0106). Il profilo di sicurezza in 50 pazienti adolescenti trattati con Genvoya è stato simile a quello degli adulti (vedere paragrafo 5.1).

#### Altre popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione renale*

La sicurezza di Genvoya in 248 pazienti infetti da HIV-1, naïve al trattamento ( $n = 6$ ) o con soppressione virologica ( $n = 242$ ), con compromissione renale da lieve a moderata (velocità stimata di filtrazione glomerulare in base al metodo di Cockcroft-Gault [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) è stata valutata per 24 settimane in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-0112). Il profilo di sicurezza di Genvoya in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata è stato simile a quello dei pazienti con funzione renale normale (vedere paragrafo 5.1).

##### *Pazienti con co-infezione da HIV e HBV*

In uno studio clinico in aperto (GS-US-292-1249) è stata valutata la sicurezza di Genvoya in approssimativamente 70 pazienti con co-infezione da HIV/HBV, in trattamento contro l'HIV. In base a questa esperienza limitata, il profilo di sicurezza di Genvoya nei pazienti con co-infezione da HIV/HBV sembra essere simile a quello dei pazienti con monoinfezione da HIV-1.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di un sovradosaggio di Genvoya consiste in misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Essendo elvitegravir e cobicistat altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in misura significativa con l'emodialisi o la dialisi peritoneale. L'emtricitabina può essere rimossa con l'emodialisi, che consente di eliminare approssimativamente il 30% della dose di emtricitabina in una seduta dialitica di 3 ore che inizi entro 1,5 ore dopo la somministrazione di emtricitabina. Tenofovir è rimosso efficacemente con l'emodialisi, con un coefficiente di estrazione del 54% circa. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR18.

#### Meccanismo d'azione

Elvitegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi dell'HIV-1 (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). L'integrasi è un enzima codificato dall'HIV-1 necessario per la replicazione virale. L'inibizione dell'integrasi previene l'integrazione del DNA dell'HIV-1 nel DNA genomico dell'ospite, bloccando la formazione del provirus HIV-1 e la propagazione dell'infezione virale.

Cobicistat è un inibitore selettivo non reattivo degli enzimi del citocromo P450 (CYP) della sottofamiglia CYP3A. L'inibizione del metabolismo mediato da CYP3A da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati CYP3A, come elvitegravir, nei quali la biodisponibilità è limitata e l'emivita è ridotta dal metabolismo CYP3A-dipendente.

Emtricitabina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) e un analogo sintetico nucleosidico della 2'-deossicitidina. Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina trifosfato. L'emtricitabina trifosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della trascrittasi inversa (*reverse transcriptase*, RT) dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA. Emtricitabina è attiva nei confronti di HIV-1, HIV-2 e HBV.

Tenofovir alafenamide è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) e un profarmaco fosfonoamidato di tenofovir (analogo della 2'-deossiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamide è in grado di permeare nelle cellule e, grazie a una maggiore stabilità nel plasma e all'attivazione intracellulare dopo idrolisi da parte della catepsina A, tenofovir alafenamide è più efficace del TDF nel concentrare tenofovir nelle cellule mononucleate del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi. Tenofovir intracellulare è successivamente fosforilato al metabolita farmacologicamente attivo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della RT dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA. Tenofovir è attivo nei confronti di HIV-1, HIV-2 e virus dell'epatite B.

#### Attività antivirale in vitro

Elvitegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide mostrano un'attività antivirale sinergica nelle colture cellulari. L'attività antivirale sinergica è stata conservata per elvitegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide in presenza di cobicistat.

L'attività antivirale di elvitegravir nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in cellule linfoblastoidi, in monociti/macrofagi e in linfociti del sangue periferico e i valori di concentrazione efficace al 50% (CE<sub>50</sub>) sono stati compresi nell'intervallo 0,02-1,7 nM. Elvitegravir ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei clade A, B, C, D, E, F, G e O di HIV-1

(valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,1 e 1,3 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (CE<sub>50</sub> di 0,53 nM).

Cobicistat non possiede un'attività antivirale rilevabile nei confronti dell'HIV e non antagonizza l'effetto antivirale di elvitegravir, emtricitabina o tenofovir.

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e in PBMC. I valori CE<sub>50</sub> per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64  $\mu$ M. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei clade A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,007 e 0,075  $\mu$ M) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,007 e 1,5  $\mu$ M).

L'attività antivirale di tenofovir alafenamide nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 di sottotipo B è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori di CE<sub>50</sub> per tenofovir alafenamide sono stati compresi nell'intervallo tra 2,0 e 14,7 nM. Tenofovir alafenamide ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti di tutti i gruppi (M, N e O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di CE<sub>50</sub> compresi tra 0,91 e 2,63 nM).

## Resistenza

### *In vitro*

La ridotta suscettibilità a elvitegravir è più comunemente associata alle mutazioni primarie dell'integrasi T66I, E92Q e Q148R. Le altre mutazioni dell'integrasi, osservate nella selezione di colture cellulari, hanno incluso H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q e R263K. Negli HIV-1 con le sostituzioni T66A/K, Q148H/K e N155H selezionate con raltegravir è stata evidenziata una resistenza crociata a elvitegravir.

Con cobicistat non è possibile dimostrare la resistenza *in vitro*, a causa della sua mancata attività antivirale.

La ridotta suscettibilità a emtricitabina è associata alle mutazioni M184V/I nella RT dell'HIV-1.

Gli isolati HIV-1 con ridotta suscettibilità a tenofovir alafenamide presentano una mutazione K65R nella RT dell'HIV-1; inoltre, è stata transitoriamente osservata una mutazione K70E nella RT dell'HIV-1. Gli isolati HIV-1 con la mutazione K65R presentano una ridotta suscettibilità di basso livello ad abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina.

### *In pazienti naïve al trattamento*

In un'analisi combinata, l'analisi genotipica è stata effettuata su campioni di HIV-1 plasmatico isolati da pazienti naïve al trattamento con antiretrovirali che ricevevano Genvoya negli studi di fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, con HIV-1 RNA > 400 copie/ml al fallimento virologico confermato, alla settimana 96 o al momento dell'interruzione prematura del trattamento. Fino alla settimana 96, lo sviluppo di una o più mutazioni primarie associate a resistenza a elvitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamide è stato osservato negli isolati HIV-1 di 10 pazienti su 19 con dati genotipici valutabili negli isolati accoppiati al basale e dopo fallimento del trattamento con Genvoya (10 pazienti su 866 [1,2%]) in confronto a 8 isolati su 16 dopo fallimento del trattamento nei pazienti del gruppo di trattamento con E/C/F/TDF (8 pazienti su 867 [0,9%]). Negli isolati HIV-1 di 10 pazienti che hanno sviluppato resistenza nel gruppo Genvoya, le mutazioni emergenti sono state M184V/I (n = 9) e K65R/N (n = 2) nella RT e T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) e N155H (n = 2) nell'integrasi. Negli isolati HIV-1 di 8 pazienti che hanno sviluppato resistenza nel gruppo E/C/F/TDF, le mutazioni emergenti sono state M184V/I (n = 6) e K65R/N (n = 3) nella RT e E92E/Q (n = 2) e Q148R (n = 2) e N155H/S (n = 2) nell'integrasi. Tutti gli isolati HIV-1 dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento che hanno sviluppato mutazioni associate a resistenza a elvitegravir hanno sviluppato mutazioni associate a resistenza sia a emtricitabina, sia a elvitegravir.

All'analisi fenotipica dei pazienti della popolazione di analisi della resistenza, 7 pazienti su 19 (37%) avevano isolati HIV-1 con ridotta suscettibilità a elvitegravir nel gruppo Genvoya in confronto a 4 pazienti su 16 (25%) nel gruppo E/C/F/TDF, gli isolati HIV-1 di 8 pazienti (42%) avevano una ridotta suscettibilità a emtricitabina nel gruppo Genvoya in confronto agli isolati HIV-1 di 4 pazienti (25%) nel gruppo E/C/F/TDF. Un paziente nel gruppo Genvoya (1 su 19 [5,2%]) e 1 paziente nel gruppo E/C/F/TDF (1 su 16 [6,2%]) avevano una ridotta suscettibilità a tenofovir.

#### *In pazienti con soppressione virologica*

Un paziente con resistenza emergente dell'HIV-1 a Genvoya è stato individuato (M184M/I) in uno studio clinico condotto in pazienti con soppressione virologica provenienti da un regime contenente emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e un terzo medicinale (GS-US-292-0109, n = 959).

#### *Resistenza crociata in pazienti infetti da HIV-1, naïve al trattamento o con soppressione virologica*

I virus resistenti a elvitegravir presentano una resistenza crociata di vario grado verso l'INSTI raltegravir, dipendente dal tipo e dal numero delle mutazioni. I virus che presentano le mutazioni T66I/A mantengono la suscettibilità a raltegravir, mentre nella maggior parte degli altri modelli è stata osservata una ridotta suscettibilità a raltegravir. I virus che presentano mutazioni associate a resistenza a elvitegravir o raltegravir mantengono la suscettibilità a dolutegravir.

I virus resistenti a emtricitabina con sostituzione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, alla stavudina, al tenofovir e alla zidovudina.

Le mutazioni K65R e K70E portano ad una ridotta suscettibilità ad abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, ma mantengono la sensibilità a zidovudina.

#### Dati clinici

##### *Pazienti infetti da HIV-1 naïve al trattamento*

Negli studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere Genvoya (n = 866) una volta al giorno oppure elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (come fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) una volta al giorno. L'età media era di 36 anni (intervallo 18-76) e i pazienti erano per l'85% di sesso maschile, per il 57% bianchi, per il 25% neri e per il 10% asiatici. Il 19% dei pazienti era di origine ispanica/latina. L'HIV-1 RNA plasmatico medio al basale era di 4,5 log<sub>10</sub> copie/ml (intervallo 1,3-7,0) e il 23% aveva un carico virale al basale > 100.000 copie/ml. La conta media al basale delle cellule CD4+ era di 427 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo 0-1.360) e il 13% aveva una conta delle cellule CD4+ < 200 cellule/mm<sup>3</sup>.

Genvoya ha soddisfatto i criteri di non inferiorità nel raggiungimento di un HIV-1 RNA < 50 copie/ml in confronto a E/C/F/TDF. Gli esiti combinati del trattamento a 48 e 96 settimane sono riportati nella Tabella 3.

**Tabella 3: Esiti virologici combinati degli studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 alle settimane 48 e 96<sup>a,b</sup>**

	Settimana 48		Settimana 96	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/ml</b>	92%	90%	87%	85%
Differenza di trattamento	2,0% (95% CI: da -0,7% a 4,7%)		1,5% (95% CI: da -1,8% a 4,8%)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 copie/ml<sup>c</sup></b>	4%	4%	5%	4%
<b>Nessun dato virologico alla settimana 48 o 96</b>	4%	6%	9%	11%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso <sup>d</sup>	1%	2%	1%	2%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/ml <sup>e</sup>	2%	4%	6%	7%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	1%	< 1%	2%	1%
<b>Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA &lt; 50 copie/ml per sottogruppo</b>				
<b>Età</b>				
< 50 anni	716/777 (92%)	680/753 (90%)	668/777 (86%)	639/753 (85%)
≥ 50 anni	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	100/114 (88%)
<b>Sesso</b>				
Maschile	674/733 (92%)	673/740 (91%)	635/733 (87%)	631/740 (85%)
Femminile	126/133 (95%)	111/127 (87%)	115/133 (87%)	108/127 (85%)
<b>Razza</b>				
Neri	197/223 (88%)	177/213 (83%)	173/223 (78%)	168/213 (79%)
Non neri	603/643 (94%)	607/654 (93%)	577/643 (90%)	571/654 (87%)
<b>Carica virale al basale</b>				
≤ 100.000 copie/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	587/670 (88%)	573/672 (85%)
> 100.000 copie/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	163/196 (83%)	166/195 (85%)
<b>Conta delle cellule CD4+ al basale</b>				
< 200 cellule/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	97/117 (83%)
≥ 200 cellule/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	657/753 (87%)	642/750 (86%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 copie/ml</b>	84,4%	84,0%	81,5%	80,2%
Differenza di trattamento	0,4% (95% CI: da -3,0% a 3,8%)		1,5% (95% CI: da -2,2% a 5,2%)	

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

a Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 294 e 377 (inclusi); finestra di osservazione della settimana 96 tra i giorni 630 e 713 (inclusi).

b In entrambi gli studi, i pazienti sono stati stratificati per HIV-1 RNA al basale (≤ 100.000 copie/ml, da > 100.000 copie/ml a ≤ 400.000 copie/ml o > 400.000 copie/ml), conta delle cellule CD4+ (< 50 cellule/μl, 50-199 cellule/μl o ≥ 200 cellule/μl) e area geografica (USA o altre).

c Includeva i pazienti con ≥ 50 copie/ml nella finestra della settimana 48 o 96, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia e i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/ml.

d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

e Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al follow-up ecc.

L'aumento medio dal basale della conta delle cellule CD4+ è stato di 230 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti trattati con Genvoya e 211 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti trattati con E/C/F/TDF (p = 0,024) alla

settimana 48 e di 280 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti trattati con Genvoya e 266 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti trattati con E/C/F/TDF (p = 0,14) alla settimana 96.

#### *Pazienti infetti da HIV-1 con soppressione virologica*

Nello studio GS-US-292-0109, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da efavirenz (EFV)/emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil fumarato (TDF), FTC/TDF più atazanavir (potenziato con cobicistat o ritonavir) o E/C/F/TDF a Genvoya sono state valutate in uno studio randomizzato, in aperto, condotto in adulti con soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/ml) infetti da HIV-1 (n = 1.436). I pazienti dovevano presentare una soppressione stabile (HIV-1 RNA < 50 copie/ml) con il regime basale per almeno 6 mesi e virus HIV-1 senza mutazioni associate a resistenza a uno qualsiasi dei componenti di Genvoya prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 2:1 a passare a Genvoya al basale (n = 959) oppure a proseguire con il regime antiretrovirale basale (n = 477). I pazienti avevano un'età media di 41 anni (intervallo 21-77), per l'89% erano di sesso maschile, per il 67% erano bianchi e per il 19% erano neri. La conta media al basale delle cellule CD4+ era di 697 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo 79-1.951). I pazienti sono stati stratificati per regime di trattamento precedente. Allo screening, il 42% dei pazienti riceveva FTC/TDF più atazanavir (potenziato con cobicistat o ritonavir), il 32% dei pazienti riceveva E/C/F/TDF e il 26% dei pazienti riceveva EFV/FTC/TDF.

Il passaggio a Genvoya da un regime a base di TDF è stato superiore in termini di mantenimento di HIV-1 RNA < 50 copie/ml in confronto alla prosecuzione del regime basale (Tabella 4).

**Tabella 4: Esiti virologici nello studio GS-US-292-0109 alla settimana 48<sup>a</sup>**

	<b>Genvoya (n = 959)</b>	<b>Regime basale (n = 477)</b>
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/ml</b>	97%	93%
Differenza di trattamento	4,1% (95% CI: da 1,6% a 6,7%, p < 0,001 <sup>b</sup> )	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 copie/ml<sup>c</sup></b>	1%	1%
<b>Nessun dato virologico alla settimana 48</b>	2%	6%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso <sup>d</sup>	1%	1%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/ml <sup>e</sup>	1%	4%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	0%	< 1%
<b>Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA &lt; 50 copie/ml per regime di trattamento precedente</b>		
EFV/FTC/TDF	96%	90%
FTC/TDF più atazanavir potenziato	97%	92%
E/C/F/TDF	98%	97%

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabina; TDF = tenofovir disoproxil fumarato;

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

a Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 294 e 377 (inclusi).

b Il valore P nel test di superiorità per il confronto delle percentuali di successo virologico è stato stratificato dal test CMH per il regime di trattamento precedente (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF più atazanavir potenziato o E/C/F/TDF).

c Includeva i pazienti con ≥ 50 copie/ml nella finestra della settimana 48, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia e i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/ml.

d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

e Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al follow-up ecc.

#### *Pazienti infetti da HIV-1 con compromissione renale da lieve a moderata*

Nello studio GS-US-292-0112, l'efficacia e la sicurezza di Genvoya sono state valutate in uno studio clinico in aperto condotto in 242 pazienti infetti da HIV-1 con compromissione renale da lieve a



moderata (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 ml/min). I pazienti presentavano soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/ml) da almeno 6 mesi prima del passaggio a Genvoya. L'età media era di 58 anni (intervallo 24-82) e 63 pazienti (26%) avevano un'età ≥ 65 anni. I pazienti erano per il 79% di sesso maschile, per il 63% bianchi, per il 18% neri e per il 14% asiatici. Il 13% dei pazienti era di origine ispanica/latina. Al basale, 80 pazienti (33%) avevano una eGFR<sub>CG</sub> < 50 ml/min e 162 pazienti avevano una eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min. Al basale, la eGFR mediana era di 56 ml/min. La conta media al basale delle cellule CD4+ era di 664 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo 126-1.813).

Alla settimana 48, il 92% (222/242 pazienti) ha mantenuto HIV-1 RNA < 50 copie/ml dopo il passaggio a Genvoya. Tre pazienti presentavano fallimento virologico alla settimana 48.

#### *Variations nelle misurazioni della densità minerale ossea*

Negli studi su pazienti naïve al trattamento, Genvoya è stato associato a riduzioni minori della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD; misurata mediante analisi DXA dell'anca e della colonna lombare) rispetto a E/C/F/TDF dopo 96 settimane di trattamento. Lievi miglioramenti della BMD sono stati osservati a 48 settimane dopo il passaggio a Genvoya da un regime contenente TDF rispetto al mantenimento del regime contenente TDF.

#### *Variations delle misurazioni della funzione renale*

Negli studi su pazienti naïve al trattamento, Genvoya è stato associato a un minore impatto sui parametri di sicurezza renali (misurati mediante la velocità stimata di filtrazione glomerulare in base al metodo di Cockcroft-Gault, il rapporto tra proteine e creatinina nelle urine e il rapporto tra albumina e creatinina nelle urine) rispetto a E/C/F/TDF dopo 96 settimane di trattamento (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Nello studio GS-US-292-0106, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di Genvoya sono state valutate in uno studio in aperto in adolescenti infetti da HIV-1 naïve al trattamento. Cinquanta pazienti trattati con Genvoya per 24 settimane avevano un'età media di 15 anni (intervallo da 12 a 17) ed erano per il 44% di sesso maschile, per il 12% asiatici e per l'88% neri. Al basale, l'HIV-1 RNA plasmatico medio era di 4,7 log<sub>10</sub> copie/ml, la conta mediana delle cellule CD4+ era di 456 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo: da 95 a 1.110) e la percentuale mediana di CD4+ era del 23% (intervallo: da 7 a 45%). Complessivamente, il 22% aveva un HIV-1 RNA plasmatico al basale > 100.000 copie/ml.

A 24 settimane, la percentuale di risposta virologica a Genvoya negli adolescenti infetti da HIV-1 naïve al trattamento era simile alle percentuali di risposta riscontrate in studi condotti con adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento. Nei pazienti trattati con Genvoya, il 90% ha raggiunto livelli di HIV-1 RNA < 50 copie/ml. L'aumento medio dal basale della conta delle cellule CD4+ alla settimana 24 era di 191 cellule/mm<sup>3</sup>. Quattro pazienti presentavano fallimento virologico alla settimana 24; non è stata rilevata una resistenza virologica a Genvoya.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Genvoya in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 nell'uomo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale con il cibo in pazienti infetti da HIV-1, il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato circa 4 ore post-dose per elvitegravir, 3 ore post-dose per cobicistat, 3 ore post-dose per emtricitabina e 1 ora post-dose per tenofovir alafenamide. La C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub>, e C<sub>trough</sub> media allo stato stazionario (media ± DS) in pazienti infetti da HIV-1 sono state, rispettivamente, 1,7 ± 0,39 µg/ml, 23 ± 7,5 µg•h/ml e 0,45 ± 0,26 µg/ml per elvitegravir, con un quoziente inibitorio di ~10 (rapporto C<sub>trough</sub>: IC<sub>95</sub> aggiustata per il legame proteico del virus HIV-1 *wild-type*). Le corrispondenti C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub>, e C<sub>trough</sub> medie allo stato stazionario (media ± DS) sono state 1,1 ± 0,40 µg/ml, 8,3 ± 3,8 µg•h/ml e 0,05 ± 0,13 µg/ml per cobicistat, 1,9 ± 0,5 µg/ml,

$13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  e  $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g}/\text{ml}$  per emtricitabina. La  $C_{\text{max}}$  e l' $AUC_{\text{tau}}$ , media allo stato stazionario per tenofovir alafenamide sono state, rispettivamente,  $0,16 \pm 0,08 \mu\text{g}/\text{ml}$  e  $0,21 \pm 0,15 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

Per elvitegravir,  $C_{\text{max}}$  e AUC sono aumentate del 22% e 36% con un pasto leggero e del 56% e 91% con un pasto ricco di grassi, rispetto al digiuno. L'esposizione a cobicistat è rimasta invariata con un pasto leggero e, nonostante una modesta riduzione del 24% e 18%, rispettivamente, di  $C_{\text{max}}$  e AUC con un pasto ricco di grassi, non sono state osservate differenze del suo effetto di potenziamento farmacologico su elvitegravir. L'esposizione a emtricitabina è rimasta inalterata da parte di un pasto leggero o ricco di grassi. Rispetto al digiuno, la somministrazione di Genvoya con un pasto leggero (~400 kcal, 20% di lipidi) o con un pasto ricco di grassi (~800 kcal, 50% di lipidi) non ha modificato l'esposizione complessiva a tenofovir alafenamide in misura clinicamente significativa (AUC maggiore del 15% e 18% circa, rispettivamente, con un pasto leggero o con un pasto ricco di grassi, rispetto al digiuno).

### Distribuzione

Elvitegravir è legato per il 98-99% alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 ng/ml e 1,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato 1,37.

Cobicistat è legato per il 97-98% alle proteine plasmatiche umane e il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato 2.

*In vitro*, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e indipendente dalla concentrazione, nell'intervallo 0,02-200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Al picco di concentrazione plasmatica, il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato ~ 1,0 e il rapporto medio tra concentrazione spermatica e plasmatica del medicinale è stato ~ 4,0.

*In vitro*, il legame di tenofovir alle proteine plasmatiche umane è < 0,7% e indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01-25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . *Ex vivo*, il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane in campioni prelevati durante studi clinici è stato approssimativamente dell'80%.

### Biotrasformazione

Elvitegravir è metabolizzato principalmente tramite ossidazione mediata da CYP3A e secondariamente tramite glucuronidazione mediata dagli enzimi UGT1A1/3. Dopo somministrazione orale di [ $^{14}\text{C}$ ]elvitegravir potenziato, elvitegravir è stata la specie predominante nel plasma, con ~ 94% della radioattività circolante. I metaboliti prodotti a seguito di idrossilazione aromatica e alifatica o glucuronidazione sono presenti in quantità molto modeste, possiedono un'attività antivirale notevolmente ridotta nei confronti dell'HIV-1 e non contribuiscono all'attività antivirale complessiva di elvitegravir.

Cobicistat è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e CYP2D6 (via secondaria) e non è soggetto a glucuronidazione. Dopo somministrazione orale di [ $^{14}\text{C}$ ]cobicistat, il 99% della radioattività circolante nel plasma è dovuta a cobicistat in forma immodificata.

Gli studi *in vitro* indicano che emtricitabina non è un inibitore degli enzimi CYP umani. Dopo somministrazione di [ $^{14}\text{C}$ ]emtricitabina, l'intera dose di emtricitabina è stata recuperata nelle urine (~ 86%) e nelle feci (~ 14%). Il tredici per cento della dose è stato recuperato nelle urine in forma di tre presunti metaboliti. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (~ 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (~ 4% della dose). Non sono stati identificati altri metaboliti.

Nell'uomo, il metabolismo è un'importante via di eliminazione di tenofovir alafenamide, ed è responsabile dell'eliminazione di > 80% di una dose orale. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (metabolita principale) dalla catepsina A nei PBMC (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi e dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti. *In vivo*, tenofovir alafenamide è idrolizzato nelle cellule a formare tenofovir (metabolita

principale), che è fosforilato al metabolita attivo tenofovir difosfato. In studi clinici condotti nell'uomo, una dose orale di 10 mg di tenofovir alafenamide in Genvoya ha indotto concentrazioni di tenofovir difosfato nei PBMC > 4 volte maggiori e concentrazioni di tenofovir nel plasma > 90% minori in confronto a una dose orale di 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato) in E/C/F/TDF.

*In vitro*, tenofovir alafenamide non è metabolizzato da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamide è metabolizzato in misura minima da CYP3A4. In caso di co-somministrazione con l'induttore moderato di CYP3A efavirenz, l'esposizione a tenofovir alafenamide non è stata modificata in misura significativa. Dopo somministrazione di tenofovir alafenamide, la radioattività [<sup>14</sup>C] plasmatica ha presentato un profilo tempo-dipendente, con tenofovir alafenamide come sostanza più abbondante nelle prime ore e acido urico nel periodo rimanente.

#### Eliminazione

In seguito a somministrazione orale di [<sup>14</sup>C]elvitegravir/ritonavir, il 94,8% della dose è stato recuperato nelle feci: questo dato è compatibile con l'escrezione epatobiliare di elvitegravir; il 6,7% della dose somministrata è stato recuperato nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di elvitegravir dopo somministrazione di E/C/F/TDF è circa 12,9 ore.

In seguito a somministrazione orale di [<sup>14</sup>C]cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di cobicistat dopo somministrazione di E/C/F/TDF è circa 3,5 ore e la relativa esposizione a cobicistat ha indotto C<sub>trough</sub> di elvitegravir circa 10 volte superiori alla IC<sub>95</sub> aggiustata per il legame proteico per il virus HIV-1 *wild-type*.

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il tredici per cento della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è in media di 307 ml/min. A seguito di somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore.

L'escrezione renale di tenofovir alafenamide immodificato è una via minore, che comporta l'eliminazione di < 1% della dose nelle urine. Tenofovir alafenamide è eliminato principalmente dopo metabolismo a tenofovir. Tenofovir alafenamide e tenofovir hanno un'emivita plasmatica mediana, rispettivamente, di 0,51 e 32,37 ore. Tenofovir è eliminato dall'organismo tramite i reni, sia mediante filtrazione glomerulare che mediante secrezione tubulare attiva.

#### Età, sesso ed etnia

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso o all'etnia per elvitegravir potenziato con cobicistat, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide.

L'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti infetti da HIV negli studi di fase 2 e fase 3 condotti con Genvoya ha evidenziato che, nella fascia d'età studiata (da 12 a 82 anni), l'età non aveva un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a tenofovir alafenamide.

L'esposizione a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamide ottenuta in 24 pazienti pediatriche di età compresa tra 12 e < 18 anni che ricevevano Genvoya nello studio GS-US-292-0106 è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti naïve al trattamento dopo somministrazione di Genvoya (Tabella 5).

**Tabella 5: Farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide in adolescenti e adulti naïve al trattamento antiretrovirale**

	Adolescenti					Adulti				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) <sup>b</sup>	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2.229,6 (19,2)	1.202,4 (35,0)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) <sup>d</sup>	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	N/A	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamide fumarato; TFV = tenofovir  
N/A = non pertinente

I dati sono presentati come media (%CV).

a n = 24 adolescenti; n = 19 adulti

b n = 23 adolescenti

c n = 539 (TAF) o 841 (TFV) adulti

d n = 15 adolescenti

### Compromissione renale

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat, tenofovir alafenamide o tenofovir tra soggetti sani e pazienti con grave compromissione renale (CrCl stimata > 15 ma < 30 ml/min) in studi condotti, rispettivamente, con elvitegravir potenziato con cobicistat o con tenofovir alafenamide. L'esposizione sistemica media a emtricitabina è stata maggiore nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8 µg•h/ml).

### Compromissione epatica

Sia elvitegravir che cobicistat sono principalmente metabolizzati ed eliminati per via epatica. Uno studio di farmacocinetica con elvitegravir potenziato con cobicistat è stato condotto in pazienti non infetti da HIV-1 con moderata compromissione epatica (Child-Pugh classe B). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir o cobicistat tra i pazienti con moderata compromissione epatica e soggetti sani. Non è necessaria alcuna modifica della dose di elvitegravir o cobicistat nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica; tuttavia, emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici e quindi l'effetto di una compromissione epatica dovrebbe essere limitato. Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti della farmacocinetica di tenofovir nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata e non è necessario modificare la dose di tenofovir alafenamide nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'effetto della compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat o tenofovir alafenamide non è stato studiato.

### Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir alafenamide non è stata interamente determinata in pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B e/o C. Dati limitati ottenuti dalle analisi farmacocinetiche di popolazione (n = 24) indicano che la co-infezione con il virus dell'epatite B e/o C non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a elvitegravir potenziato.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Elvitegravir è risultato negativo in un test di mutagenesi su batteri *in vitro* (test di Ames) e negativo in un test del micronucleo di ratto *in vivo* a dosi massime di 2.000 mg/kg. In un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, elvitegravir è stato negativo con attivazione metabolica; tuttavia, senza attivazione è stata osservata una risposta equivoca.

Cobicistat non è risultato mutageno o clastogenico in test convenzionali di genotossicità. Gli studi *ex vivo* nel coniglio e gli studi *in vivo* nel cane indicano che cobicistat ha una bassa capacità di prolungamento di QT e che può prolungare leggermente l'intervallo PR e ridurre la funzione ventricolare sinistra a concentrazioni almeno 11 volte superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata di 150 mg/die. In uno studio clinico condotto nell'uomo con 35 soggetti sani, gli ecocardiogrammi effettuati al basale e dopo la somministrazione di 150 mg di cobicistat una volta al giorno per almeno 15 giorni non hanno evidenziato variazioni clinicamente significative della funzione ventricolare sinistra.

Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati con cobicistat in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gestazione o fetali. Tuttavia, nei ratti sono stati osservati aumenti delle perdite postimpianto e riduzione del peso fetale, associati a una riduzione significativa del peso materno a 125 mg/kg/die.

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Elvitegravir, cobicistat ed emtricitabina hanno mostrato un basso potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto.

Gli studi non clinici condotti con tenofovir alafenamide nel ratto e nel cane hanno mostrato che l'osso e i reni sono i principali organi target di tossicità. La tossicità ossea è stata osservata come ridotta densità minerale ossea in ratti e cani a esposizioni di tenofovir almeno quattro volte superiori rispetto a quelle attese dopo somministrazione di Genvoya. Un'infiltrazione minima di istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni di tenofovir alafenamide e tenofovir circa 4 e 17 volte superiori, rispettivamente, rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di Genvoya.

Tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogenico in test convenzionali di genotossicità.

Poiché l'esposizione a tenofovir è minore nel ratto e nel topo dopo somministrazione di tenofovir alafenamide rispetto a TDF, gli studi di cancerogenesi e uno studio peri- e postnatale nel ratto sono stati condotti solo con TDF. Non sono stati evidenziati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, in uno studio di tossicità peri- e postnatale, tenofovir disoproxil fumarato ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio (come monoidrato)

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Idrossipropilcellulosa

Biossido di silicio

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Polivinilalcol (E1203)

Biossido di titanio (E171)

Polietilenglicole (E1521)

Talco (E553b)

Lacca alluminio indaco carminio (E132)

Ossido di ferro giallo (E172)

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una capsula di chiusura a prova di bambino, a filettatura continua, in polipropilene, rivestito con uno strato in pellicola d'alluminio attivato per induzione, contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante e spirale in poliestere.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Regno Unito

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1061/001

EU/1/15/1061/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

19 novembre 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di elvitegravir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 10 mg di tenofovir alafenamide.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film  
30 compresse

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film  
90 (3 flaconi da 30) compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **Tenere il flacone ben chiuso.**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1061/001 30 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1061/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Genvoya [solo sull'imballaggio esterno]

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg compresse rivestite con film Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Genvoya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Genvoya
3. Come prendere Genvoya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Genvoya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Genvoya e a cosa serve**

Genvoya contiene quattro principi attivi:

- **elvitegravir**, un medicinale antiretrovirale denominato inibitore dell'integrasi
- **cobicistat**, un medicinale che potenzia (potenziatore farmacocinetico) gli effetti di elvitegravir
- **emtricitabina**, un medicinale antiretrovirale denominato inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, un medicinale antiretrovirale denominato inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NtRTI)

Genvoya è un'unica compressa per il **trattamento dell'infezione del virus 1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1)** negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 35 kg.

Genvoya riduce la quantità di HIV nel suo corpo. In questo modo, migliora il suo sistema immunitario e riduce il rischio di sviluppare malattie correlate all'infezione da HIV.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Genvoya**

##### **Non prenda Genvoya:**

- **Se è allergico a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamide** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio).
- **Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:**
  - **alfuzosina** (utilizzata per trattare l'ipertrofia della ghiandola prostatica)

- **amiodarone, chinidina** (utilizzati per correggere i battiti cardiaci irregolari)
- **carbamazepina, fenobarbital, fenitoina** (utilizzati per prevenire le convulsioni)
- **rifampicina** (utilizzata per prevenire e trattare la tubercolosi e altre infezioni)
- **diidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizzate per trattare l'emicrania)
- **cisapride** (utilizzata contro determinati problemi di stomaco)
- **erba di san Giovanni** (*Hypericum perforatum*, un rimedio vegetale utilizzato contro la depressione e l'ansia) o preparati che la contengono
- **lovastatina, simvastatina** (utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue)
- **pimozide** (utilizzata per trattare pensieri o sensazioni anormali)
- **sildenafil** (quando utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare, una malattia dei polmoni che causa difficoltà di respirazione)
- **midazolam** somministrato per via orale, **triazolam** (utilizzati per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia)

→ Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, **non prenda Genvoya e informi il medico immediatamente.**

### Avvertenze e precauzioni

Mentre prende Genvoya deve continuare a farsi seguire dal suo medico.

**Lei può ancora trasmettere l'HIV** mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Questo medicinale non guarisce dall'infezione da HIV. Mentre prende Genvoya lei può comunque sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV.

### Si rivolga al medico prima di prendere Genvoya:

- **Se ha o ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite cronica B o C, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato gravi e che possono provocare la morte. Se è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei.

Se è affetto da epatite B, i problemi al fegato possono peggiorare quando interrompe il trattamento con Genvoya. È importante che non interrompa il trattamento con Genvoya senza parlarne con il medico: vedere paragrafo 3, *Non interrompa il trattamento con Genvoya.*

- **Se ha un'intolleranza al lattosio** (vedere *Genvoya contiene lattosio*, più avanti in questo paragrafo).

### Mentre assume Genvoya

Quando inizia a prendere Genvoya, stia attento a:

- **segni di infiammazione o di infezione**
- **dolore alle articolazioni, rigidità o problemi alle ossa**

→ **Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi subito il medico.** Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati.*

### Bambini e adolescenti

**Non dia questo medicinale a bambini** di età pari o inferiore a 11 anni o con peso corporeo inferiore a 35 kg. L'uso di Genvoya nei bambini di età pari o inferiore a 11 anni non è ancora stato studiato.



## Altri medicinali e Genvoya

**Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.** Genvoya può interagire con altri medicinali. Di conseguenza, la quantità di Genvoya o degli altri medicinali nel sangue può essere modificata. Ciò può impedire ai medicinali di funzionare correttamente o può peggiorarne gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico può dover aggiustare la dose o controllare i livelli ematici.

### Medicinali che non devono mai essere assunti con Genvoya:

- **alfuzosina** (utilizzata per trattare l'ipertrofia della ghiandola prostatica)
- **amiodarone, chinidina** (utilizzati per correggere i battiti cardiaci irregolari)
- **carbamazepina, fenobarbital, fenitoina** (utilizzati per prevenire le convulsioni)
- **rifampicina** (utilizzata per prevenire e trattare la tubercolosi e altre infezioni)
- **diidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizzate per trattare l'emicrania)
- **cisapride** (utilizzata contro determinati problemi di stomaco)
- **erba di san Giovanni** (*Hypericum perforatum*, un rimedio vegetale utilizzato contro la depressione e l'ansia) o preparati che la contengono
- **lovastatina, simvastatina** (utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue)
- **pimozide** (utilizzata per trattare pensieri o sensazioni anormali)
- **sildenafil** (quando utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare, una malattia dei polmoni che causa difficoltà di respirazione)
- **midazolam** somministrato per via orale, **triazolam** (utilizzati per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia)

→ Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, **non prenda Genvoya e informi subito il medico.**

### Medicinali usati per il trattamento dell'epatite B:

Non deve prendere Genvoya insieme a medicinali contenenti:

- **tenofovir disoproxil fumarato**
- **lamivudina**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Informi il medico** se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali.

### Altri tipi di medicinali:

Si rivolga al medico se sta assumendo:

- **antimicotici**, usati per il trattamento delle infezioni fungine, come:
  - ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo e fluconazolo
- **antibiotici** utilizzati per trattare le infezioni batteriche, compresa la tubercolosi, contenenti:
  - rifabutina, claritromicina e telitromicina
- **medicinali antivirali**, usati per il trattamento dell'epatite C:
  - telaprevir e boceprevir
- **antidepressivi**, utilizzati per trattare la depressione:
  - medicinali contenenti trazodone o escitalopram
- **sedativi e ipnotici**, utilizzati per trattare l'ansia
  - buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem e lorazepam
- **immunosoppressivi**, utilizzati per controllare la risposta immunitaria dopo un trapianto, come:
  - ciclosporina, sirolimus e tacrolimus
- **steroidi inalati**, utilizzati per trattare la febbre da fieno (rinite allergica):
  - fluticasone
- **medicinali utilizzati per trattare il diabete:**
  - metformina
- **pillola anticoncezionale**, utilizzata per prevenire una gravidanza
- **medicinali contro la disfunzione erettile**, utilizzati per trattare l'impotenza, come:
  - sildenafil, tadalafil e vardenafil

- **medicinali per il cuore**, come:
  - digossina, disopiramide, flecainide, lidocaina, mexiletina, propafenone, metoprololo, timololo, amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina e verapamil
- **medicinali utilizzati per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare**:
  - bosentan e tadalafil
- **anticoagulanti**, utilizzati per fluidificare il sangue, come:
  - warfarin e dabigatran
- **broncodilatatori**, utilizzati per trattare l'asma e altri disturbi polmonari:
  - salmeterolo
- **medicinali che abbassano il colesterolo**, come:
  - atorvastatina e pitavastatina
- **medicinali utilizzati per trattare la gotta**:
  - colchicina

→ **Informi il medico se sta assumendo questi o altri medicinali.** Non sospenda il trattamento senza contattare il medico.

- **antiacidi**, utilizzati per trattare il bruciore di stomaco o il reflusso acido (vedere anche paragrafo 3, *Come prendere Genvoya*):

→ **Se sta assumendo un antiacido o un integratore multivitaminico**, lo prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Genvoya.

### **Gravidanza e allattamento**

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.
- **Usi un metodo contraccettivo efficace** mentre assume Genvoya.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale se è in gravidanza.

**Non allatti durante il trattamento con Genvoya.** La ragione è che alcuni principi attivi di questo medicinale vengono escreti nel latte umano materno. Si raccomanda di non allattare, per evitare di trasmettere al neonato il virus HIV attraverso il latte.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Genvoya può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Genvoya, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

### **Genvoya contiene lattosio**

**Informi il medico se ha un'intolleranza al lattosio o ad altri zuccheri.** Genvoya contiene lattosio monoidrato. Se è intollerante al lattosio o il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

→ Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, **si rivolga al medico prima di prendere Genvoya.**

## **3. Come prendere Genvoya**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

## La dose raccomandata è:

**Adulti:** una compressa al giorno, da assumere con del cibo.

**Adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg:** una compressa al giorno, da assumere con del cibo.

Non masticare, spezzare o frantumare la compressa.

**Prenda sempre la dose raccomandata dal medico.** Questo è per essere sicuro che i suoi medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.

**Non prenda antiacidi o preparati multivitaminici contemporaneamente** a Genvoya. Se sta prendendo un antiacido quale idrossido di alluminio/magnesio o un **integratore multivitaminico**, lo prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Genvoya.

## Se prende più Genvoya di quanto deve

Se accidentalmente prende una dose di Genvoya superiore a quella raccomandata potrebbe avere un rischio aumentato di manifestare i possibili effetti indesiderati di questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).

Contatti subito il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

## Se dimentica di prendere Genvoya

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Genvoya.

Se dimentica una dose:

- **qualora se ne accorga entro 18 ore** dall'ora abituale di assunzione di Genvoya, deve prendere la compressa il prima possibile. Prenda sempre la compressa con del cibo. Prenda poi la dose successiva come al solito.
- **qualora se ne accorga dopo 18 ore o più** dall'ora abituale di assunzione di Genvoya, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva con del cibo, all'ora abituale.

**In caso di vomito verificatosi entro 1 ora dall'assunzione di Genvoya**, prenda un'altra compressa con del cibo.

## Non interrompa il trattamento con Genvoya

**Non interrompa il trattamento con Genvoya senza parlarne al medico.** L'interruzione del trattamento con Genvoya può influenzare seriamente la sua risposta al trattamento successivo. Se il trattamento con Genvoya viene interrotto per qualsiasi motivo, ne parli con il medico prima di iniziare nuovamente a prendere le compresse di Genvoya.

**Quando le sue scorte di Genvoya cominciano a scarseggiare**, se ne faccia dare altre dal medico o dal farmacista. È molto importante perché la quantità di virus può iniziare ad aumentare se il medicinale viene interrotto anche per un breve periodo. La malattia può diventare più difficile da trattare.

**Se lei ha sia un'infezione da HIV che l'epatite B**, è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Genvoya senza aver contattato prima il medico. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite, che può essere potenzialmente mortale.

→ **Comunichi immediatamente al medico** qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati all'infezione da epatite B.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Quando si trattano le infezioni da HIV non è sempre possibile stabilire se alcuni degli effetti indesiderati siano causati da Genvoya o da altri medicinali che sta assumendo allo stesso tempo, o dalla malattia stessa.

#### **Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico**

- **Segni di infiammazione o di infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e storia di precedenti infezioni opportunistiche (infezioni che si verificano in persone con un sistema immunitario debole), subito dopo l'inizio di un trattamento anti-HIV possono verificarsi segni e sintomi di infiammazione da infezioni precedenti. Si pensa che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria del corpo, che permette di combattere le infezioni che possono essere presenti senza sintomi evidenti.
- Possono manifestarsi anche **malattie autoimmuni**, in cui il sistema immunitario attacca un tessuto sano dell'organismo, quando inizia ad assumere medicinali per l'infezione da HIV. Le malattie autoimmuni possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Faccia attenzione a qualsiasi sintomo d'infezione o ad altri sintomi come:
  - debolezza muscolare
  - debolezza che inizia alle mani e ai piedi e progredisce verso il tronco
  - palpitazioni, tremore o iperattività.

→ **Se nota gli effetti indesiderati sopra descritti, informi immediatamente il medico.**

#### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(possono riguardare più di 1 persona su 10)*

- nausea

#### **Effetti indesiderati comuni**

*(possono riguardare fino a 1 persona su 10)*

- sogni anormali
- mal di testa
- capogiro
- diarrea
- vomito
- mal di stomaco
- gas intestinali (flatulenza)
- eruzione cutanea
- stanchezza (*affaticamento*)

### **Effetti indesiderati non comuni**

(possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- bassa conta di globuli rossi (anemia)
- depressione
- problemi digestivi che determinano malessere dopo i pasti (dispepsia)
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola (angioedema)
- prurito

→ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, informi il medico.

### **Altri possibili effetti indesiderati osservati durante il trattamento dell'HIV**

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- **Problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono medicinali antiretrovirali di associazione come Genvoya possono sviluppare una malattia delle ossa chiamata *osteonecrosi* (morte del tessuto osseo causata da riduzione dell'apporto di sangue all'osso). Assumere questo tipo di medicinali per un periodo prolungato, assumere corticosteroidi, bere alcol, avere un sistema immunitario debole ed essere sovrappeso possono essere alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di tale malattia. Segni di osteonecrosi sono:
  - rigidità articolare
  - fastidi e dolori alle articolazioni (specialmente a livello di anche, ginocchia e spalle)
  - difficoltà di movimento

→ Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Genvoya**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Genvoya**

**I principi attivi sono** elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide. Ogni compressa di Genvoya rivestita con film contiene 150 mg di elvitegravir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 10 mg di tenofovir alafenamide.

## **Gli altri componenti sono**

### *Nucleo della compressa:*

Lattosio (come monoidrato), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, biossido di silicio, sodio laurilsolfato, magnesio stearato.

### *Film di rivestimento:*

Polivinilalcol (E1203), biossido di titanio (E171), polietilenglicole (E1521), talco (E553b), lacca alluminio indaco carminio (E132), ossido di ferro giallo (E172).

## **Descrizione dell'aspetto di Genvoya e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di Genvoya sono verdi, a forma di capsule, impresse da un lato con "GSP" e dall'altro lato con il numero "510". Genvoya è fornito in flaconi da 30 compresse (con l'essiccante gel di silice, che deve rimanere nel flacone per proteggere le compresse). Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere inghiottito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Regno Unito

## **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 222 191 546

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAA}> <{mese AAA}>.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.