

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 58 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 dell'infezione del virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata con la resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir nei seguenti casi:

- in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg;
- in bambini di età pari o superiore a 6 anni, con peso corporeo di almeno 25 kg, per i quali i regimi alternativi non sono indicati a causa della tossicità.

Vedere paragrafi 4.2, 4.4 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

Pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 6 anni, con peso corporeo di almeno 25 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

Nei pazienti anziani, non è necessario alcun aggiustamento della dose di Genvoya (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

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) ≥ 30 mL/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose di Genvoya. Genvoya deve essere interrotto nei pazienti nei quali la CrCl stimata scende al di sotto di 30 mL/min durante il trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Negli adulti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica non è necessario alcun aggiustamento della dose di Genvoya; tuttavia, Genvoya deve essere in linea generale evitato ma può essere utilizzato in questi pazienti se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei giorni di emodialisi, Genvoya deve essere somministrato dopo il completamento del trattamento emodialitico.

Genvoya deve essere evitato nei pazienti con CrCl stimata ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, oppure < 15 mL/min nei pazienti che non sono sottoposti a emodialisi cronica, in quanto la sicurezza di Genvoya non è stata stabilita in queste popolazioni.

Per i bambini di età inferiore a 12 anni, con compromissione renale o i bambini di età inferiore a 18 anni con malattia renale in stadio terminale, non è disponibile alcun dato per formulare raccomandazioni posologiche.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore ai 6 anni o con peso corporeo < 25 kg, la sicurezza e l'efficacia di Genvoya 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). A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare o frantumare la compressa rivestita con film. Per i pazienti che non sono in grado di deglutire la compressa intera, questa può essere divisa a metà ed entrambe le parti possono essere assunte una dopo l'altra, assicurandosi che venga assunta l'intera dose.

4.3 Controindicazioni

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

Co-somministrazione con medicinali che sono altamente dipendenti da CYP3A per la clearance e per i quali concentrazioni plasmatiche elevate sono associate a reazioni avverse gravi o potenzialmente fatali. Pertanto, a titolo esemplificativo e non limitativo, Genvoya non deve essere co-somministrato con i seguenti medicinali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5):

- antagonisti dei recettori alfa 1-adrenergici: alfuzosina
- antiaritmici: amiodarone, chinidina
- derivati dell'ergot: diidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- procinetici: cisapride
- inibitori della HMG Co-A reduttasi: lovastatina, simvastatina
- agente modificante i lipidi: lomitapide
- neurolettici/antipsicotici: pimozide, lurasidone
- inibitori della PDE-5: sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare
- sedativi/ipnotici: midazolam somministrato per via orale, triazolam

Co-somministrazione con medicinali che sono potenti induttori di CYP3A a causa del rischio di perdita della risposta virologica con possibile resistenza a Genvoya. Pertanto, a titolo esemplificativo e non limitativo, Genvoya non deve essere co-somministrato con i seguenti medicinali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5):

- anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- antimicobatterici: rifampicina
- prodotti fitoterapici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Co-somministrazione con dabigatran etexilato, un substrato della glicoproteina-P (P-gp) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia 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 severe e potenzialmente fatali.

Nei pazienti co-infetti con HIV-1 e virus dell'epatite C (HCV), la sicurezza e l'efficacia di Genvoya non sono state stabilite.

Tenofovir alafenamide è attivo nei confronti del virus dell'epatite B (HBV). Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Genvoya può essere associata a severe 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.

Malattia epatica

Nei pazienti con significative alterazioni epatiche al basale, la sicurezza e l'efficacia di Genvoya non sono state stabilite.

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

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può manifestare un aumento del peso e dei livelli ematici di lipidi e 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 una forte evidenza che lo correli a un particolare trattamento. Per il monitoraggio dei livelli ematici di lipidi e 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 dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni

avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Attualmente, non è noto se tali disordini neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta severe manifestazioni cliniche ad eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali circa l'uso di 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, con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime 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, quando necessario, deve essere instaurato un trattamento.

Nell'ambito della riattivazione immunitaria, sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo osservato per la 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 severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati osservati casi di osteonecrosi, soprattutto in 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

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di compromissione renale, tra cui insufficienza renale acuta e tubulopatia renale prossimale con i medicinali contenenti tenofovir alafenamide. In seguito alla somministrazione di tenofovir alafenamide, non può essere escluso un potenziale rischio di nefrotossicità dovuto all'esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir (vedere paragrafo 5.3).

In tutti i pazienti, si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima o all'inizio della terapia con Genvoya e il monitoraggio durante la terapia, come clinicamente appropriato. Nei pazienti che manifestano riduzioni significative della funzionalità renale o segni di tubulopatia renale prossimale deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Genvoya.

Pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica

In linea generale, Genvoya deve essere evitato ma può essere utilizzato negli adulti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica se i potenziali benefici

superano i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.2). In uno studio con Genvoya condotto su adulti infetti da HIV-1 con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica, dopo 48 settimane l'efficacia è stata mantenuta, ma l'esposizione a emtricitabina era significativamente superiore rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Sebbene non siano stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza, le implicazioni dell'esposizione aumentata a emtricitabina rimangono incerte (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Co-somministrazione con altri medicinali

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

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

Genvoya non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil usati per il trattamento dell'infezione da HBV (vedere paragrafo 4.5).

Contraccezione

Le pazienti in età fertile devono utilizzare un contraccettivo ormonale contenente almeno 30 µg di etinilestradiolo e contenente drospirenone o norgestimato come progestinico, oppure utilizzare un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). Deve essere evitato l'uso di Genvoya con contraccettivi orali contenenti altri progestinici (vedere paragrafo 4.5). Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di drospirenone aumentino in seguito alla co-somministrazione con Genvoya e si consiglia il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico (GS-US-292-0106) in cui Genvoya è stato somministrato a 23 pazienti pediatriche, con un'età media di 10 anni (intervallo da 8 a 11 anni), infetti da HIV-1, le esposizioni medie a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamide sono state superiori (dal 20 all'80%) rispetto alle esposizioni medie raggiunte negli adulti (vedere paragrafi 4.1 e 5.2).

Gravidanza

È stato dimostrato che il trattamento con cobicistat ed elvitegravir durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza riduce le esposizioni a elvitegravir (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e potrebbero non fornire un potenziamento sufficiente. La notevole riduzione dell'esposizione a elvitegravir può determinare il fallimento virologico e un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio. Pertanto, la terapia con Genvoya non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che risultano in stato di gravidanza durante la terapia con Genvoya, devono passare a un regime alternativo (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Genvoya contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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 gli inibitori delle proteasi [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 alafenamide, tenofovir disoproxil, 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 potenzialmente indurre CYP2C9 e/o gli enzimi inducibili uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT); 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. Medicinali che hanno uno o più metaboliti attivi formati dal CYP3A possono determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi.

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: gp-P, 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 gp-P, 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 gp-P e dalla BCRP. I medicinali che alterano notevolmente l'attività della gp-P 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 gp-P 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 gp-P e/o della BCRP (ad es., ketoconazolo). Sulla base dei dati ottenuti da uno studio *in vitro*, non ci si aspetta che la co-somministrazione di tenofovir alafenamide con inibitori della xantina ossidasi (ad es., febuxostat) aumenti l'esposizione sistemica a tenofovir *in vivo*. 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. *In vivo*, tenofovir alafenamide non è un inibitore o induttore di CYP3A. *In vitro*, tenofovir alafenamide è un substrato di OATP. 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) o miopatia, inclusa rhabdmiolisi (ad es., simvastatina, lovastatina), prolungamento o potenziamento della sedazione o depressione respiratoria (ad es., midazolam o triazolam somministrati per via orale). È controindicata la co-somministrazione di Genvoya con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A quali amiodarone, lomitapide, chinidina, cisapride, pimozide, lurasidone, alfuzosina e sildenafil per l'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di Genvoya con alcuni medicinali che inducono CYP3A, quali l'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

In vitro, cobicistat e tenofovir alafenamide non sono inibitori dell'UGT1A1 umano. 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 in concomitanza 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 _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ 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 raccomanda il monitoraggio clinico.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Itraconazolo ³ Voriconazolo ³ Posaconazolo ³ Fluconazolo	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>Le concentrazioni di itraconazolo, fluconazolo e posaconazolo possono aumentare 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 raccomanda la valutazione del rapporto beneficio/rischio per giustificare l'uso di voriconazolo con Genvoya.</p>
Antimicobatterici		
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_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p>	<p>La co-somministrazione di Genvoya e rifabutina non è raccomandata. 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. Va ricordato che una dose di 150 mg due volte alla settimana potrebbe non fornire un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifamicina e fallimento della terapia.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Medicinali anti-virus dell'epatite C		
<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)⁵</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28%</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	<p>In caso di co-somministrazione non è giustificato alcun aggiustamento della dose di ledipasvir/sofosbuvir e Genvoya.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)/ Velpatasvir (100 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) ⁵	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 20%</p>	In caso di co-somministrazione non è giustificato alcun aggiustamento della dose di sofosbuvir/velpatasvir e Genvoya.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una volta al giorno)⁷/ 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)⁵</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 250% C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 21%</p>	<p>In caso di co-somministrazione non è giustificato alcun aggiustamento della dose di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e Genvoya.</p>
Antibiotici macrolidi		
<p>Claritromicina</p>	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>In caso di co-somministrazione di Genvoya, le concentrazioni di claritromicina e/o cobicistat possono essere alterate.</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>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Telitromicina	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>In caso di co-somministrazione di Genvoya, le concentrazioni di telitromicina e/o cobicistat possono essere alterate.</p>	Si consiglia il monitoraggio clinico durante la co-somministrazione di Genvoya.
ANTICONVULSIVANTI		
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_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epossido: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	Carbamazepina riduce le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir e cobicistat, il che potrebbe portare ad una perdita dell'effetto terapeutico e allo sviluppo di resistenza. È controindicata la co-somministrazione di Genvoya con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoia
GLUCOCORTICOIDI		
Corticosteroidi		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (inclusi betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoia.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali potrebbero aumentare quando somministrati in concomitanza a Genvoia, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di Genvoia e corticosteroidi metabolizzati da CYP3A (ad es., fluticasone propionato o altri corticosteroidi assunti per via nasale o inalatoria) può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.</p> <p>La co-somministrazione con corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente non superino i rischi. In questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi il cui metabolismo è meno dipendente dal CYP3A, ad es., beclometasone per via nasale o inalatoria, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p> <p>Per la co-somministrazione di corticosteroidi somministrati per via cutanea sensibili all'inibizione del CYP3A, consultare le informazioni di prescrizione del corticosteroide per le condizioni o gli usi che ne aumentano l'assorbimento sistemico.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
MEDICINALI o INTEGRATORI ORALI CONTENENTI CATIONI POLIVALENTI (come Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
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_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (somministrazione contemporanea): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 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.</p>	<p>Si raccomanda un intervallo di almeno 4 ore tra la somministrazione di Genvoya e antiacidi, medicinali o integratori orali contenenti cationi polivalenti.</p> <p>Per informazioni su altri prodotti riduttori di acido (ad es., antagonisti dei recettori H₂ e inibitori della pompa protonica), si rimanda a “Studi condotti con altri medicinali”.</p>
Integratori di calcio o ferro (inclusi multivitaminici) Altri antiacidi contenenti cationi Lassativi contenenti cationi Sucralfato Medicinali tamponati	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir si riducano con antiacidi, medicinali o integratori orali contenenti cationi polivalenti a causa della formazione locale di complessi nel tratto gastrointestinale e non a causa di alterazioni del pH gastrico.</p>	
ANTIDIABETICI ORALI		
Metformina	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>Cobicistat inibisce in modo reversibile MATE1 e, in caso di co-somministrazione con Genvoya, le concentrazioni di metformina possono aumentare.</p>	Si raccomanda un attento monitoraggio del paziente e un adattamento della dose di metformina nei pazienti che assumono Genvoya.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone (80-120 mg)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Metadone: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Non è necessario alcun adattamento posologico per il metadone.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
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_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Naloxone: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Non è necessario alcun adattamento posologico per buprenorfina/naloxone.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Drospirenone/etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg singola dose)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Interazione non studiata con Genvoya.</p> <p><i>Attesa</i> Drospirenone: AUC: ↑</p>	In caso di co-somministrazione con medicinali contenenti cobicistat, le concentrazioni plasmatiche di drospirenone possono aumentare. Si raccomanda il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperpotassiemia.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una volta al giorno)/etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno)/emtricitabina/tenofovir alafenamide (200/25 mg una volta al giorno) ⁶	<p>Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</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 drospirenone o norgestimato come progestinico, oppure i pazienti devono utilizzare un metodo contraccettivo alternativo affidabile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
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) ⁴	<p>Norgestimato: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108%</p> <p>Etinilestradiolo: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Non sono noti gli effetti a lungo termine di un aumento consistente dell'esposizione al progestinico.
ANTIARITMICI		
Digossina (0,5 mg singola dose)/cobicistat (150 mg dosi multiple)	<p>Digossina: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41%</p>	Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di digossina in caso di associazione di digossina e Genvoya.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Disopiramide Flecainide Lidocaina sistemica Mexiletina Propafenone	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni di questi antiaritmici possono aumentare.	Durante la co-somministrazione con Genvoya è necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTIPERTENSIVI		
Metoprololo Timololo	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni dei betabloccanti possono aumentare.	In caso di co-somministrazione di questi agenti con Genvoya si raccomanda il monitoraggio clinico e può essere necessario ridurre la dose.
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni dei calcio-antagonisti possono aumentare.	In caso di co-somministrazione di questi medicinali con Genvoya si raccomanda il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA		
Bosentan	Interazione non studiata con nessuno dei 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 alternativi dei recettori dell'endotelina.
ANTICOAGULANTI		
Dabigatran	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. La co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran con effetti simili a quelli visti con altri forti inibitori della gp-P.	È controindicata, la co-somministrazione di Genvoya con dabigatran.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. La co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei DOAC, con conseguente aumento del rischio di sanguinamento.	È sconsigliata la co-somministrazione di apixaban, rivaroxaban o edoxaban con Genvoya.
Warfarin	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. In caso di co-somministrazione con Genvoya, le concentrazioni di warfarin possono essere modificate.	Durante la co-somministrazione con Genvoya, si raccomanda il monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR). Il monitoraggio dell'INR deve proseguire nelle prime settimane successive al termine del trattamento con Genvoya.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
ANTIPLASTRINICI		
Clopidogrel	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>Si prevede che la co-somministrazione di clopidogrel e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di clopidogrel, con possibile riduzione dell'attività di antiaggregazione piastrinica di clopidogrel.</p>	La co-somministrazione di clopidogrel con Genvoya non è raccomandata.
Prasugrel	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>Non si prevedono effetti clinicamente rilevanti di Genvoya sulle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di prasugrel.</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di prasugrel.
BETA AGONISTI PER VIA INALATORIA		
Salmeterolo	<p>Interazione non studiata con nessuno dei 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>	È sconsigliata la co-somministrazione di salmeterolo e Genvoya.
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Rosuvastatina (10 mg singola dose)/ elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89%</p>	In caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat, le concentrazioni di rosuvastatina aumentano temporaneamente. In caso di co-somministrazione di rosuvastatina e Genvoya, non sono necessari adattamenti posologici.
Atorvastatina (10 mg singola dose)/ 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>Atorvastatina: AUC: ↑ 160% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 132%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	In caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat, e concentrazioni di atorvastatina risultano aumentate. Iniziare con la minore dose possibile di atorvastatina con un attento monitoraggio in caso di co-somministrazione con Genvoya.
Pitavastatina	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>In caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat, le concentrazioni di pitavastatina possono aumentare.</p>	Si usi cautela in caso di co-somministrazione di Genvoya con pitavastatina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Pravastatina Fluvastatina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. In caso di co-somministrazione con elvitegravir e cobicistat, si ritiene che le concentrazioni di questi inibitori della HMG Co-A riducendosi aumentino temporaneamente.	In caso di co-somministrazione con Genvoya, non sono necessari adattamenti posologici.
Lovastatina Simvastatina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.	È controindicata la co-somministrazione di Genvoya con lovastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.3).
AGENTI MODIFICANTI I LIPIDI		
Lomitapide	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. Lomitapide è altamente dipendente da CYP3A per il suo metabolismo e la co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni di lomitapide e innalzare considerevolmente i livelli delle transaminasi.	La co-somministrazione con lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. 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.	È controindicata la co-somministrazione di Genvoya e sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. In caso di co-somministrazione di Genvoya con tadalafil, per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, si usi cautela e si consideri una riduzione della dose. Per il trattamento della disfunzione erettile, si raccomanda 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.
ANTIDEPRESSIVI		
Sertralina (50 mg singola dose)/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) ⁵	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Le concentrazioni di sertralina non sono alterate dalla co-somministrazione con Genvoya. In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Antidepressivi triciclici (TCA, <i>tricyclic antidepressants</i>) Trazodone Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>) Escitalopram	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni degli agenti antidepressivi possono aumentare.	Si raccomanda un'attenta titolazione della dose dell'antidepressivo e il monitoraggio della risposta all'antidepressivo.
IMMUNOSOPPRESSIVI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni di questi immunosoppressivi possono aumentare.	Durante la co-somministrazione con Genvoya, si raccomanda il monitoraggio terapeutico.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya. 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. Le concentrazioni di altre benzodiazepine, incluso diazepam, possono aumentare quando sono somministrate insieme a Genvoya. Considerando le vie di eliminazione di lorazepam non mediate da CYP, in caso di co-somministrazione con Genvoya, non ci si attendono effetti sulle concentrazioni plasmatiche.	È controindicata la co-somministrazione di Genvoya con triazolam (vedere paragrafo 4.3). Con altri sedativi/ipnotici può essere necessario ridurre la dose e si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni.
Midazolam somministrato per via orale (2,5 mg singola dose)/ tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno) Midazolam somministrato per via endovenosa (1 mg singola dose)/ tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 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.	È controindicata la co-somministrazione di Genvoya con midazolam somministrato per via orale (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
ANTI-GOTTA		
Colchicina	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>La co-somministrazione con Genvoya può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questo medicinale.</p>	Può essere necessario ridurre la dose di colchicina. Nei pazienti con compromissione renale o epatica, Genvoya non deve essere co-somministrato con colchicina.

N/A = non pertinente

DOAC = anticoagulante orale diretto

1 In caso di dati disponibili da studi di interazione farmacologica.

2 Studi condotti con elvitegravir potenziato con ritonavir.

3 Medicinali di classi per le quali si prevedono interazioni simili.

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

5 Studio condotto usando Genvoya.

6 Studio condotto usando emtricitabina/tenofovir alafenamide.

7 Questo studio è stato condotto con 100 mg supplementari di voxilaprevir per ottenere l'esposizione a voxilaprevir prevista nei pazienti infetti da HCV.

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 è associato a 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, su gravidanza, sviluppo fetale, parto o sviluppo postnatale. Gli studi, condotti sugli animali, con tenofovir alafenamide non hanno mostrato effetti dannosi di tenofovir alafenamide sui parametri di fertilità, sulla gravidanza o sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3).

È stato evidenziato che il trattamento con cobicistat ed elvitegravir, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, comporta ridotte esposizioni a elvitegravir (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e potrebbero non fornire un potenziamento sufficiente. La notevole riduzione dell'esposizione a elvitegravir può determinare il fallimento virologico e un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio. Pertanto, la terapia con Genvoya non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che, durante la terapia con Genvoya, risultano essere in stato di gravidanza devono passare a un regime alternativo (vedere paragrafo 4.4)

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, sui parametri di accoppiamento o fertilità, non sono stati osservati effetti da parte di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide (vedere paragrafo 5.3).

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

Genvoya può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati riportati 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 con Genvoya e sull'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici della durata di 144 settimane, sono state nausea (11%), diarrea (7%) e cefalea (6%).

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 ¹
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune:	sogni anormali
Non comune:	ideazione suicidaria e tentativo di suicidio (in pazienti con una storia preesistente di depressione o malattia psichiatrica), depressione ²
<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 ^{3,4} , prurito, orticaria ⁴

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune:	stanchezza

- 1 Questa reazione avversa non è stata osservata negli studi clinici di fase 3 condotti con Genvoya, bensì identificata negli studi clinici o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio per emtricitabina, se utilizzato con altri antiretrovirali.
- 2 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.
- 3 Questa reazione avversa è stata identificata con la sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti emtricitabina.
- 4 Questa reazione avversa è stata identificata con la sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

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 severa deficienza immunitaria 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 e l'epatite autoimmune). Tuttavia, il tempo per la 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 osservati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, 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 2^a settimana di trattamento e sono rimasti stabili per 144 settimane. Nei pazienti *naïve* al trattamento, è stata osservata una variazione media dal basale di $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ µmol/l) dopo 144 settimane di trattamento. Nel gruppo Genvoya, gli aumenti medi rispetto al valore basale, 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 144^a settimana (differenza -0,04, $p < 0,001$).

Variazioni dei lipidi nelle analisi di laboratorio

Negli studi su pazienti *naïve* al trattamento, rispetto al valore basale, alla 144^a settimana, sono stati osservati aumenti in entrambi i gruppi di trattamento per i seguenti parametri lipidici, a digiuno: colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (colesterolo LDL-diretto), lipoproteine ad alta densità (colesterolo HDL-diretto) e trigliceridi. L'aumento mediano dal valore basale di questi parametri è stato maggiore nel gruppo Genvoya rispetto al gruppo E/C/F/TDF alla 144^a settimana ($p < 0,001$ 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 valore basale, del rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL, alla 144^a settimana, è stata di 0,2 (-0,3; 0,7) nel gruppo Genvoya e 0,1 (-0,4; 0,6) nel gruppo E/C/F/TDF ($p = 0,006$ per la differenza tra i gruppi di trattamento).

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici trattati con Genvoya è stato simile a quello degli adulti. La sicurezza di Genvoya è stata valutata per 48 settimane in pazienti adolescenti infetti da HIV-1, di età compresa tra 12 e < 18 anni e con peso corporeo ≥ 35 kg, che erano *naïve* al trattamento (GS-US-292-0106, n=50) o che erano virologicamente soppressi (GS-US-292-1515, n = 50) e in pazienti pediatrici

virologicamente soppressi di età compresa tra 7 e < 12 anni e con peso corporeo > 25 kg (GS-US-292-0106, n=52).

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 lieve o moderata (velocità stimata di filtrazione glomerulare, in base al metodo di Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/min) è stata valutata in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-0112), per 144 settimane. Il profilo di sicurezza di Genvoya in pazienti con compromissione renale lieve o moderata è stato simile a quello dei pazienti con funzione renale normale (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza di Genvoya è stata valutata per 48 settimane in uno studio in aperto a singolo braccio (GS US 292 1825) in 55 pazienti virologicamente soppressi con infezione da HIV 1 e malattia renale in stadio terminale (eGFR CG < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica. Non sono stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica che hanno ricevuto Genvoya (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con co-infezione da HIV e HBV

La sicurezza di Genvoya in 72 pazienti con co-infezione da HIV/HBV, in trattamento per l'HIV, è stata valutata in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-1249), fino alla 48^a Settimana, in cui i pazienti sono passati da un altro regime antiretrovirale (contenente tenofovir disoproxil in 69 pazienti su 72) a Genvoya. In base a questi dati limitati, nei pazienti con co-infezione da HIV/HBV, il profilo di sicurezza di Genvoya è risultato 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 dell'acido desossiribonucleico (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 tenofovir disoproxil 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 HBV.

Attività antivirale *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide mostrano un'attività antivirale sinergica nelle colture cellulari. L'attività antivirale sinergica è stata mantenuta 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% (EC₅₀) sono stati compresi nell'intervallo 0,02-1,7 nM. Elvitegravir ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei cladi A, B, C, D, E, F, G e O di HIV-1 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,1 e 1,3 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (EC₅₀ 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 EC₅₀ per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 µM. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei cladi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,007 e 0,075 µM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,007 e 1,5 µM).

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 EC₅₀ per tenofovir alafenamide erano 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 EC₅₀ compresi tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC₅₀ 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, comprendono 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.

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

Nella RT dell'HIV-1, la ridotta suscettibilità a emtricitabina è associata alle mutazioni M184V/I.

Gli isolati di HIV-1, con ridotta suscettibilità a tenofovir alafenamide, esprimono una mutazione K65R nella RT dell'HIV-1; inoltre, nella RT dell'HIV-1, è stata transitoriamente osservata una mutazione K70E. Gli isolati di HIV-1, con la mutazione K65R, presentano una ridotta suscettibilità 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 \geq 400 copie/mL al fallimento virologico confermato, alla 144^a settimana o al momento dell'interruzione prematura del trattamento. Fino alla 144^a settimana, 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 12 pazienti su 22 con dati genotipici valutabili negli isolati accoppiati al basale e dopo fallimento del trattamento con Genvoya (12 pazienti su 866 [1,4%]) in confronto a 12 isolati su 20 dopo fallimento del trattamento nei pazienti con dati genotipici valutabili del gruppo di trattamento con E/C/F/TDF (12 pazienti su 867 [1,4%]). Negli isolati HIV-1 di 12 pazienti che hanno sviluppato resistenza nel gruppo Genvoya, le mutazioni emergenti sono state M184V/I (n = 11) 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 12 pazienti che hanno sviluppato resistenza nel gruppo E/C/F/TDF, le mutazioni emergenti sono state M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) e L210W (n = 1) nella RT e E92Q/V (n = 4) e Q148R (n = 2) e N155H/S (n = 3) nell'integrasi. La maggior parte degli isolati HIV-1 dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento che hanno sviluppato mutazioni associate a resistenza a elvitegravir ha sviluppato mutazioni associate a resistenza sia a emtricitabina, sia a elvitegravir.

All'analisi fenotipica dei pazienti inclusi nell'analisi della resistenza sulla popolazione finale, 7 pazienti su 22 (32%) avevano isolati di HIV-1 con ridotta suscettibilità a elvitegravir nel gruppo Genvoya, in confronto a 7 pazienti su 20 (35%) nel gruppo E/C/F/TDF, gli isolati di HIV-1 di 8 pazienti (36%) avevano una ridotta suscettibilità a emtricitabina nel gruppo Genvoya, in confronto agli isolati di HIV-1 di 7 pazienti (35%) nel gruppo E/C/F/TDF. Un paziente nel gruppo Genvoya (1 su 22 [4,5%]) e 2 pazienti nel gruppo E/C/F/TDF (2 su 20 [10%]) avevano una ridotta suscettibilità a tenofovir.

In pazienti con soppressione virologica

In uno studio clinico condotto su pazienti con soppressione virologica, provenienti da un regime contenente emtricitabina/tenofovir disoproxil e un terzo medicinale (GS-US-292-0109, n = 959), sono stati individuati tre pazienti con resistenza emergente dell'HIV-1 verso Genvoya (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) fino alla 96^a settimana.

In pazienti co-infetti da HIV e HBV

In uno studio clinico su pazienti con HIV virologicamente soppressi, co-infetti da epatite cronica B, che hanno ricevuto Genvoya per 48 settimane (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazienti sono risultati idonei per l'analisi della resistenza. In questi 2 pazienti, nessuna sostituzione di aminoacidi associata alla resistenza ad alcuno dei componenti di Genvoya è stata identificata nell'HIV1 o nell'HBV.

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, presentano resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità a didanosina, stavudina, tenofovir e 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 in rapporto di 1:1 per 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, 57% bianchi, 25% neri e il 10% asiatici. Il 19% dei pazienti era di origine ispanica/latina. L'HIV-1 RNA plasmatico medio al basale era di 4,5 log₁₀ copie/mL (intervallo 1,3-7,0) e il 23% aveva un carico virale al basale > 100.000 copie/mL. La conta media delle cellule CD4+ era, al basale, di 427 cellule/mm³ (intervallo 0-1.360) e il 13% aveva una conta delle cellule CD4+ < 200 cellule/mm³.

Genvoya ha dimostrato superiorità statistica nel raggiungimento di un HIV-1 RNA < 50 copie/mL in confronto a E/C/F/TDF alla 144^a settimana. La differenza percentuale è stata del 4,2% (95% CI: da 0,6 a 7,8%). Gli esiti combinati del trattamento alla 48^a e 144^a settimana sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3: Esiti virologici combinati degli studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 alla 48^a e 144^a settimana^{a,b}

	48 ^a Settimana		144 ^a Settimana	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	92%	90%	84%	80%
Differenza di trattamento	2,0% (95% CI: da -0,7% a 4,7%)		4,2% (95% CI: da 0,6% a 7,8%)	

	48 ^a Settimana		144 ^a Settimana	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA \geq 50 copie/mL^c	4%	4%	5%	4%
Nessun dato virologico alla 48^a o 144^a settimana	4%	6%	11%	16%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^d	1%	2%	1%	3%
Interruzione del medicinale sperimentale per altre ragioni e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^c	2%	4%	9%	11%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	1%	< 1%	1%	1%
Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL per sottogruppo				
Età				
< 50 anni	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
\geq 50 anni	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sesso				
Maschile	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Femminile	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Razza				
Neri	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Non neri	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Carica virale al basale				
\leq 100.000 copie/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 copie/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Conta delle cellule CD4+ al basale				
< 200 cellule/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
\geq 200 cellule/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 copie/mL	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Differenza di trattamento	0,4% (95% CI: da -3,0% a 3,8%)		5,4% (95% CI: da 1,5% a 9,2%)	

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

- a Finestra di osservazione alla 48^a settimana, tra i giorni 294 e 377 (inclusi); finestra di osservazione alla 144^a settimana, tra i giorni 966 e 1049 (inclusi).
- b In entrambi gli studi, i pazienti sono stati stratificati per HIV-1 RNA al basale (\leq 100.000 copie/mL, da > 100.000 copie/mL a \leq 400.000 copie/mL o > 400.000 copie/mL), conta delle cellule CD4+ (< 50 cellule/ μ l, 50-199 cellule/ μ l o \geq 200 cellule/ μ l) e area geografica (USA o altre).
- c Includeva i pazienti con \geq 50 copie/mL nella finestra della 48^a o 144^a settimana, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione per mancanza di 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 \geq 50 copie/mL.
- d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal 1° giorno 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, ad es., ritiro del consenso, assenti al follow-up ecc.

Nei pazienti trattati con Genvoya, l'aumento medio dal valore basale della conta delle cellule CD4+ è stato di 230 cellule/mm³ e di 211 cellule/mm³ nei pazienti trattati con E/C/F/TDF ($p = 0,024$), alla 48^a settimana e di 326 cellule/mm³ nei pazienti trattati con Genvoya e 305 cellule/mm³ nei pazienti trattati con E/C/F/TDF ($p = 0,06$) alla 144^a settimana.

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, FTC/tenofovir disoproxil più atazanavir (potenziato con cobicistat o ritonavir) o E/C/F/TDF a Genvoya, sono state valutate in uno studio randomizzato, in aperto, condotto su adulti con soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL), infetti da HIV-1 (n = 1.436). I pazienti dovevano presentare, prima dell'arruolamento nello studio, una soppressione stabile (HIV-1 RNA < 50 copie/mL), con il regime al basale per almeno 6 mesi e virus HIV-1 senza mutazioni associate a resistenza verso uno qualsiasi dei componenti di Genvoya. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 2:1 per passare a Genvoya al basale (n = 959), oppure per proseguire con il regime antiretrovirale basale (n = 477). I pazienti avevano un'età media di 41 anni (intervallo 21-77), l'89% erano di sesso maschile, il 67% erano bianchi e il 19% erano neri. La conta media delle cellule CD4+, al basale, era di 697 cellule/mm³ (intervallo 79-1.951). I pazienti sono stati stratificati sulla base del precedente regime di trattamento. Allo screening, il 42% dei pazienti riceveva FTC/tenofovir disoproxil più atazanavir (potenziato con cobicistat o ritonavir), il 32% dei pazienti riceveva E/C/F/TDF e il 26% dei pazienti riceveva EFV/FTC/tenofovir disoproxil.

Il passaggio da un regime a base di tenofovir disoproxil a Genvoya 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 48^{aa} e 96^{ab} settimane

	48 ^a Settimana		96 ^a Settimana	
	Genvoya (n = 959)	Regime basale (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Regime basale (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	97%	93%	93%	89%
Differenza di trattamento	4,1% (95% CI: da 1,6% a 6,7%, p < 0,001 ^c)		3,7% (95% CI: da 0,4% a 7,0%. p < 0,017 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL^d	1%	1%	2%	2%
Nessun dato virologico alla 48^a settimana /96^a settimana	2%	6%	5%	9%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^e	1%	1%	1%	3%
Interruzione del medicinale sperimentale per altre ragioni e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^f	1%	4%	3%	6%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	0%	< 1%	1%	< 1%
Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL per regime di trattamento precedente				
EFV/FTC/tenofovir disoproxil	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofovir disoproxil più atazanavir potenziato	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabina; E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

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

b Finestra di osservazione alla 96^a settimana, tra i giorni 630 e 713 (inclusi).

c 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/tenofovir disoproxil, FTC/tenofovir disoproxil più atazanavir potenziato o E/C/F/TDF).

d Includeva i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra alla 48^a settimana o alla 96^a settimana, 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.

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

f 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 lieve o moderata

Nello Studio GS-US-292-0112, l'efficacia e la sicurezza di Genvoya sono state valutate in uno studio clinico, in aperto, condotto su 242 pazienti infetti da HIV-1 con compromissione renale lieve o moderata (eGFR_{CG}: 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, il 63% bianchi, il 18% neri e il 14% asiatici. Il 13% dei pazienti era di origine ispanica/latina. Al basale, 80 pazienti (33%) avevano una eGFR_{CG} < 50 mL/min e 162 pazienti avevano una eGFR_{CG} ≥ 50 mL/min. Al basale, la eGFR mediana era di 56 mL/min. La conta media delle cellule CD4+, al basale, era di 664 cellule/mm³ (intervallo 126-1.813).

Alla 144^a settimana, l'83,1% (197/237 pazienti) ha mantenuto HIV-1 RNA < 50 copie/mL dopo il passaggio a Genvoya.

L'efficacia e la sicurezza di Genvoya sono state valutate in uno studio clinico in aperto a singolo braccio (GS US 292 1825) condotto su 55 pazienti adulti con infezione da HIV 1 e malattia renale in stadio terminale (eGFR_{CG} < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica per almeno 6 mesi prima del passaggio a Genvoya. I pazienti erano virologicamente soppressi (HIV 1 RNA < 50 copie/mL) da almeno 6 mesi prima del passaggio.

L'età media era di 48 anni (intervallo: 23-64). I pazienti erano per il 76% di sesso maschile, per l'82% neri e per il 18% bianchi. Il 15% dei pazienti era di origine ispanica/latina. La conta media di cellule CD4+ al basale era di 545 cellule/mm³ (intervallo: 205-1473). Alla 48^a settimana, l'81,8% dei pazienti (45 su 55) ha mantenuto un HIV 1 RNA < 50 copie/mL dopo il passaggio a Genvoya. Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri lipidici a digiuno nei pazienti che hanno effettuato il passaggio a Genvoya.

Pazienti co-infetti da HIV e HBV

Nello Studio GS-US-292-1249, in aperto, l'efficacia e la sicurezza di Genvoya sono state valutate in pazienti adulti co-infetti da HIV-1 ed epatite cronica B. Sessantanove dei 72 pazienti erano sottoposti a precedente terapia antiretrovirale contenente tenofovir disoproxil. All'inizio del trattamento con Genvoya, i 72 pazienti presentavano soppressione virologica dell'HIV (HIV1 RNA < 50 copie/mL) da almeno 6 mesi con o senza soppressione di HBV DNA e una funzionalità epatica compensata. L'età media era di 50 anni (intervallo: 28-67), il 92% dei pazienti era di sesso maschile, il 69% bianchi, il 18% neri e il 10% asiatici. La conta media di cellule CD4+, al basale, era di 636 cellule/mm³ (intervallo: 263-1498). L'86% dei pazienti (62/72) presentava una soppressione virologica dell'HBV (HBV DNA < 29 UI/mL) e il 42% (30/72), al basale, era HBeAg positivo.

Dei pazienti che, al basale, erano HBeAg positivi, 1/30 (3,3%) ha raggiunto la sierconversione ad anti-HBe alla 48^a settimana. Dei pazienti che, al basale, erano HBsAg positivi, 3/70 (4,3%) hanno raggiunto la sierconversione ad anti-HBs alla 48^a settimana.

Dopo il passaggio a Genvoya, alla 48^a settimana, il 92% dei pazienti (66/72) ha mantenuto livelli di HIV1 RNA < 50 copie/mL. La variazione media dal basale, nella conta di cellule CD4+ alla 48^a settimana, era di -2 cellule/mm³. Utilizzando l'analisi *missing = failure*, alla 48^a settimana il 92% (66/72) dei pazienti presentava livelli di HBV DNA < 29 UI/mL. Dei 62 pazienti che, al basale presentavano una soppressione virologica, 59 hanno mantenuto la soppressione e 3 presentavano dati mancanti. Dei 10 pazienti che, al basale, non presentavano una soppressione virologica dell'HBV (HBV DNA ≥ 29 UI/mL), 7 hanno raggiunto la soppressione, 2 hanno continuato a mostrare livelli rilevabili e 1 presentava dati mancanti.

Sono disponibili dati clinici limitati sull'utilizzo di Genvoya in pazienti co-infetti da HIV/HBV che sono *naïve* al trattamento.

Variazioni nelle misurazioni della densità minerale ossea

Negli studi su pazienti *naïve* al trattamento, Genvoya è stato associato a minori riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD), rispetto a E/C/F/TDF, misurata mediante analisi DXA

dell'anca (variazione media: -0,8%, rispetto a -3,4%, $p < 0,001$) e della colonna lombare (variazione media: -0,9% rispetto a -3,0%, $p < 0,001$) dopo 144 settimane di trattamento.

Sono stati osservati miglioramenti della BMD alla 96^a settimana, dopo il passaggio a Genvoya da un regime contenente tenofovir disoproxil rispetto al mantenimento del regime contenente tenofovir disoproxil.

Variazioni 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 dopo 144 settimane di trattamento mediante la velocità stimata di filtrazione glomerulare in base al metodo di Cockcroft-Gault e il rapporto tra proteine e creatinina nelle urine e dopo 96 settimane di trattamento mediante il rapporto tra albumina e creatinina nelle urine), rispetto a E/C/F/TDF (vedere anche paragrafo 4.4). Nelle 144 settimane di trattamento nessun soggetto ha interrotto l'assunzione di Genvoya a causa di eventi avversi renali emergenti durante il trattamento rispetto a 12 soggetti che hanno interrotto l'assunzione di E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Nei pazienti passati a Genvoya è stato mantenuto un miglioramento del profilo di sicurezza renale fino alla 96^a settimana, rispetto a quelli che hanno proseguito con il regime contenente tenofovir disoproxil.

Popolazione pediatrica

Studio GS-US-292-0106

Nello Studio GS-US-292-0106, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di Genvoya sono state valutate in uno studio in aperto, condotto sia su adolescenti infetti da HIV-1, *naïve* al trattamento, di età compresa tra 12 e < 18 anni e con peso corporeo ≥ 35 kg ($n=50$) (Coorte 1), sia su pazienti pediatrici virologicamente soppressi, di età compresa tra 7 e < 12 anni e con peso corporeo > 25 kg ($n=52$) (Coorte 2).

I pazienti nella Coorte 1 avevano un'età media di 15 anni (intervallo da 12 a 17) ed erano per il 44% di sesso maschile, il 12% asiatici e l'88% neri. Al basale, l'HIV-1 RNA plasmatico medio era di 4,6 \log_{10} copie/mL, la conta mediana delle cellule CD4+ era di 456 cellule/mm³ (intervallo: da 95 a 1.110) e la percentuale mediana di CD4+ era del 23% (intervallo: da 7 a 45%). Complessivamente, al basale, il 22% aveva un HIV-1 RNA plasmatico > 100.000 copie/mL.

Alla 48^a settimana, negli adolescenti infetti da HIV-1 *naïve* al trattamento, la percentuale di risposta virologica a Genvoya 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 92% (46/50) ha raggiunto livelli di HIV-1 RNA < 50 copie/mL. L'aumento medio, dal valore basale, della conta delle cellule CD4+, alla 48^a settimana, era di 224 cellule/mm³. Tre pazienti presentavano fallimento virologico alla 48^a settimana; non è stata rilevata una resistenza virologica a Genvoya.

I pazienti nella Coorte 2 avevano un'età media di 10 anni (intervallo da 7 a 11) e un peso corporeo medio, al basale di 32 kg (intervallo da 26 a 58); il 42% di essi erano maschi, il 25% asiatici e il 71% neri. Al basale, la conta mediana di cellule CD4+ era di 926 cellule/mm³ (intervallo da 336 a 1.611) mentre la percentuale mediana di CD4+ era del 38% (intervallo da 23 a 51%).

Dopo il passaggio a Genvoya, il 98% (51/52) dei pazienti nella Coorte 2 ha mantenuto la soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) alla 48^a settimana. La variazione media dal basale, nella conta di cellule CD4+, e la relativa percentuale alla 48^a settimana, erano pari rispettivamente a -66 cellule/mm³ e a -0,6%. Uno su 52 pazienti soddisfaceva i criteri per l'inclusione nella popolazione dell'analisi della resistenza alla 48^a settimana; non è stata rilevata alcuna resistenza emergente verso Genvoya alla 48^a settimana.

Studio GS-US-292-1515

Nello Studio GS-US-292-1515, l'efficacia e la sicurezza di Genvoya sono state valutate in uno studio, in aperto, in pazienti adolescenti virologicamente soppressi con infezione da HIV-1 di età compresa tra 12 e 18 anni, con un peso ≥ 35 kg (n = 50).

I pazienti partecipanti allo studio avevano un'età mediana di 15 anni (intervallo: da 12 a 17 anni), il 64% era di sesso femminile e il 98% era nero. Al basale, la conta delle cellule CD4⁺ mediana era di 742 cellule/mm³ (intervallo: da 255 a 1246) e la CD4⁺% mediana era del 34% (intervallo: dal 21 al 53%).

Dopo il passaggio a Genvoya, il 90% (45/50) dei pazienti ha mantenuto la soppressione (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) alla 48^a settimana. La variazione media dal valore basale nella conta di cellule CD4⁺ e la relativa percentuale alla 48^a settimana erano pari, rispettivamente, a -43 cellule/mm³ e -0,1%. Cinque pazienti presentavano fallimento virologico alla fine dello studio; non è stata rilevata alcuna resistenza fenotipica o genotipica.

L'Agenzia europea per i 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

In pazienti infetti da HIV-1, dopo somministrazione orale con il cibo, il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato circa 4 ore dopo la dose per elvitegravir, 3 ore dopo la dose per cobicistat, 3 ore dopo la dose per emtricitabina e 1 ora dopo la dose per tenofovir alafenamide. La C_{max} , AUC_{tau} , e C_{trough} medie, allo stato stazionario (media \pm DS), in pazienti infetti da HIV-1, sono state, rispettivamente, $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/mL}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/mL}$ per elvitegravir, con un quoziente inibitorio di ~ 10 (rapporto C_{trough} : IC_{95} aggiustata per il legame proteico del virus HIV-1 ceppo selvatico/*wild-type*). Le corrispondenti C_{max} , AUC_{tau} , e C_{trough} medie allo stato stazionario (media \pm DS) sono state $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/mL}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/mL}$ per cobicistat, $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/mL}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/mL}$ per emtricitabina. Allo stato stazionario, la C_{max} e l' AUC_{tau} medie, per tenofovir alafenamide, sono state, rispettivamente, $0,16 \pm 0,08$ $\mu\text{g/mL}$ e $0,21 \pm 0,15$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

Per elvitegravir, C_{max} e AUC sono aumentate, rispetto al digiuno, del 22% e 36% con un pasto leggero e del 56% e 91% con un pasto ricco di grassi. L'esposizione a cobicistat è rimasta invariata con un pasto leggero e, nonostante una modesta riduzione del 24% e 18%, rispettivamente, di C_{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 dopo 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 $\mu\text{g/mL}$. 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 pari a 2.

In vitro, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e indipendente dalla concentrazione, nell'intervallo 0,02-200 $\mu\text{g/mL}$. 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 µg/mL. *Ex vivo*, in campioni prelevati durante studi clinici, il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane 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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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 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, negli epatociti, dalla carbossilesterasi-1. *In vivo*, tenofovir alafenamide è idrolizzato nelle cellule a formare tenofovir (metabolita principale), che è fosforilato nel metabolita attivo tenofovir difosfato. In studi clinici condotti nell'uomo, in Genvoya, una dose orale di 10 mg di tenofovir alafenamide ha determinato concentrazioni di tenofovir difosfato più di 4 volte maggiori nei PBMC e concentrazioni di tenofovir inferiori più del 90% nel plasma 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 efavirenz, induttore moderato di CYP3A, l'esposizione a tenofovir alafenamide non è stata modificata in misura significativa. Dopo somministrazione di tenofovir alafenamide, la radioattività [¹⁴C] 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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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 una

concentrazione di valle del farmaco (C_{trough}) di elvitegravir circa 10 volte superiori alla IC_{95} aggiustata per il legame proteico per il virus HIV-1 ceppo nativo (*wild-type*).

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il 13% 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 attraverso i reni, sia mediante filtrazione glomerulare che mediante secrezione tubulare attiva.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Età, sesso ed etnia

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

L'esposizione a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamide, ottenuta in 24 pazienti adolescenti 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, tenofovir e tenofovir alafenamide, in adolescenti e adulti *naïve* al trattamento antiretrovirale

	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni, ≥ 35 kg					Adulti				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/mL)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) ^b	14.424,4 (23,9)	242,8 ^c (57,8)	275,8 (18,4)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/mL)	2.229,6 (19,2)	1.202,4 (35,0)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/mL)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) ^d	102,4 (38,9) ^b	N/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

b n = 23 adolescenti

c AUC_{last}

d n = 15 adolescenti

e n = 19 adulti

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

Le esposizioni medie a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir, e tenofovir alafenamide, raggiunte nei pazienti pediatrici di età compresa tra 8 e < 12 anni (> 25 kg; n=23), che avevano ricevuto Genvoya nello studio GS-US-292-0106, erano superiori (dal 20 all'80%) rispetto alle esposizioni medie raggiunte negli adulti (Tabella 6).

Tabella 6: Farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamide, in pazienti adulti e pediatrici virologicamente soppressi.

	Pazienti pediatrici di età compresa tra 8 e < 12 anni, > 25 kg					Adulti				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^e	COBI ^e	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/mL)	33.813,9 (57,8) ^b	15.890,7 (51,7) ^c	20.629,2 (18,9) ^b	332,9 ^d (44,8)	440,2 (20,9)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/mL)	3.055,2 (38,7)	2.079,4 (46,7)	3.397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/mL)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	N/A	15,1 (24,9)	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 applicabile

Dati presentati come media (%CV).

a n = 23 pazienti pediatrici;

b n = 22 pazienti pediatrici

c n = 20 pazienti pediatrici

d AUC_{last}

e n = 19 adulti

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

Compromissione renale

In studi di fase 1 condotti, rispettivamente, con elvitegravir potenziato con cobicistat o con tenofovir alafenamide, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat, tenofovir alafenamide o tenofovir tra soggetti sani e pazienti con severa compromissione renale (CrCl stimata > 15 mL/min e < 30 mL/min). In uno studio separato di fase 1 condotto con la sola emtricitabina, l'esposizione sistemica media a emtricitabina è stata maggiore nei pazienti con severa compromissione renale (CrCl stimata < 30 mL/min) (33,7 µg•h/mL), rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8 µg•h/mL). La sicurezza di Genvoya non è stata stabilita nei pazienti con severa compromissione renale (CrCl stimata ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min).

Le esposizioni a emtricitabina e tenofovir in 12 pazienti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica che avevano ricevuto Genvoya nello studio GS-US-292-1825 erano significativamente superiori rispetto a quelle dei pazienti con funzione renale normale. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat o tenofovir alafenamide nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Non sono stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica che hanno ricevuto Genvoya (vedere paragrafo 4.8).

Non sono disponibili dati farmacocinetici su elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide in pazienti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) non sottoposti a emodialisi cronica. La sicurezza di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide non è stata stabilita in questi pazienti.

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 con funzionalità epatica normale. Non è stato studiato l'effetto della compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di elvitegravir o cobicistat.

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.

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti della farmacocinetica di tenofovir alafenamide o del suo metabolita tenofovir. Nei pazienti con compromissione epatica severa, le concentrazioni plasmatiche totali di tenofovir alafenamide e di tenofovir sono più basse rispetto a quelle osservate in soggetti con funzionalità epatica normale. Quando corrette per il legame con le proteine, le concentrazioni plasmatiche non legate (libere) di tenofovir alafenamide nella compromissione epatica severa e nella funzionalità epatica normale sono risultate simili.

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

In pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B e/o C, la farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir alafenamide non è stata interamente determinata. 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.

Gravidanza e post-partum

I risultati di uno studio prospettico (IMPAACT P1026s) hanno dimostrato che, durante la gravidanza, il trattamento con regimi contenenti cobicistat ed elvitegravir riduce le esposizioni a elvitegravir e cobicistat (Tabella 7).

Tabella 7: Cambiamenti nei parametri farmacocinetici di elvitegravir e cobicistat osservati nello studio IMPAACT P1026s in donne trattate con regimi contenenti cobicistat ed elvitegravir durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza rispetto ai dati *post-partum*

Confronto con i dati <i>post-partum</i> , n	Cambiamento medio % dei parametri farmacocinetici di elvitegravir ^a			Cambiamento medio % dei parametri farmacocinetici di cobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24% ^b	↓ 8%	↓ 81% ^b	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 60% ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 89% ^b	↓ 59% ^b	↓ 38% ^b	↓ 76% ^b

2T = secondo trimestre; 3T = terzo trimestre; PP = *post-partum*

a confronti appaiati

b P<0,10 rispetto ai dati *post-partum*

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. Elvitegravir è stato negativo con attivazione metabolica, in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*; 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 riproduttiva effettuati con cobicistat su 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva 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. Con esposizioni di tenofovir almeno quattro volte superiori rispetto a quelle attese dopo somministrazione di Genvoya, la tossicità ossea è stata osservata come ridotta densità minerale ossea in ratti e cani. Un'infiltrazione minima di istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni di tenofovir alafenamide e tenofovir, rispettivamente, circa 4 e 17 volte superiori, rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di Genvoya.

In test convenzionali di genotossicità, tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogenico.

Poiché l'esposizione a tenofovir è minore nel ratto e nel topo, dopo somministrazione di tenofovir alafenamide, rispetto a tenofovir disoproxil, gli studi di cancerogenesi e uno studio peri- e post-natale nel ratto sono stati condotti solo con tenofovir disoproxil. Non sono stati evidenziati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di potenziale carcinogenico e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi di tossicità riproduttiva 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 post-natale, tenofovir disoproxil 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 (E460)
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa (E463)
Silicio diossido (E551)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Polivinilalcol (E1203)
Titanio diossido (E171)
Polietilenglicole (E1521)
Talco (E553b)
Indigotina, carminio d'indaco (E132)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 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 Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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
Data del rinnovo più recente: 17 settembre 2020

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 degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 DI CARTONE

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 Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con l'identificativo unico incluso. [Solo confezionamento secondario]

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

[Solo confezionamento secondario]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

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

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. 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

Se Genvoya è stato prescritto per il suo bambino, tenga presente che tutte le informazioni contenute in questo foglio sono destinate a suo figlio (in questo caso legga "suo figlio" anziché "lei").

1. 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) gli effetti di elvitegravir
- **emtricitabina**, un medicinale antiretrovirale noto come inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, un medicinale antiretrovirale noto come 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, negli adolescenti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni, con peso corporeo di almeno 25 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 crisi convulsive)
- **dabigatran** (utilizzato per prevenire e trattare i coaguli di sangue)
- **rifampicina** (utilizzata per prevenire e trattare la tubercolosi e altre infezioni)
- **diidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizzate per trattare la cefalea emicranica)
- **cisapride** (utilizzata contro determinati problemi di stomaco)
- **erba di san Giovanni** (*Hypericum perforatum*, un rimedio fitoterapico utilizzato contro la depressione e l'ansia) o preparati che la contengono
- **lomitapide, lovastatina, simvastatina** (utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue)
- **lurasidone, pimozide** (utilizzati 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 circa le necessarie precauzioni 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 severe complicazioni al fegato e che possono provocare anche 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 è affetto da malattia renale o se gli esami hanno mostrato problemi ai suoi reni.** Il medico può richiedere esami del sangue per monitorare come stanno funzionando i suoi reni all'inizio e durante il trattamento con Genvoya.

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.*

È possibile che problemi renali si verifichino durante l'assunzione di Genvoya per un lungo periodo di tempo (vedere *Avvertenze e precauzioni*).

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età pari o inferiore a 5 anni o con peso corporeo inferiore a 25 kg, a prescindere dall'età. L'uso di Genvoya nei bambini di età pari o inferiore a 5 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 potrebbe dover adattare 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 crisi convulsive)
- **dabigatran** (utilizzato per prevenire e trattare i coaguli di sangue)
- **rifampicina** (utilizzata per prevenire e trattare la tubercolosi e altre infezioni)
- **diidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizzate per trattare la cefalea emicranica)
- **cisapride** (utilizzata contro determinati problemi di stomaco)
- **erba di san Giovanni** (*Hypericum perforatum*, un rimedio fitoterapico utilizzato contro la depressione e l'ansia) o preparati che la contengono
- **lomitapide, lovastatina, simvastatina** (utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue)
- **lurasidone, pimozide** (utilizzati 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 alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **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
- **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

- **corticosteroidi** compreso:
 - betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone.
 Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, condizioni infiammatorie della pelle, oculari, articolari e muscolari e altre condizioni infiammatorie. Generalmente, questi medicinali sono assunti per via orale, inalati, iniettati o applicati sulla pelle o sugli occhi. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico per verificare l'assenza di effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
 - **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 (iniettabile), 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 prevenire e trattare i coaguli di sangue, come:
 - apixaban, edoxaban, rivaroxaban e warfarin
 - **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
 - **antiplatestrinici**, utilizzati per ridurre il rischio di coaguli di sangue, come:
 - clopidogrel
 - **medicinali o integratori orali contenenti minerali (come magnesio, alluminio, calcio, ferro zinco)**, come:
 - integratori minerali, vitamine (compresi i multivitaminici), antiacidi e lassativi
- Se sta assumendo medicinali, integratori orali, antiacidi o lassativi, contenenti minerali (come magnesio, alluminio, calcio, ferro, zinco), li prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Genvoya.
- **Informi il medico se sta assumendo questi o altri medicinali.** Non interrompa il trattamento senza contattare il medico.

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 o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Avverta immediatamente il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.** Le donne in gravidanza non devono assumere Genvoya. La quantità di questo medicinale nel sangue può diminuire durante la gravidanza e ciò può impedire al medicinale di funzionare correttamente.
- **Usi un metodo contraccettivo efficace** mentre assume Genvoya.
- **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 né vada in bicicletta e non usi strumenti o macchinari.

Genvoya contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Genvoya contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una 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 e bambini di età pari o superiore a 6 anni, con peso corporeo di almeno 25 kg: una compressa al giorno, da assumere con del cibo.

A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare né frantumare la compressa.

Se ha difficoltà ad assumere la compressa intera, può dividerla a metà. Assuma entrambe le parti della compressa una dopo l'altra per assumere l'intera dose. Non conservi la compressa divisa.

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 **medicinali, integratori orali, antiacidi o lassativi contenenti minerali (come magnesio, alluminio, calcio, ferro, zinco)**, li prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Genvoya.

Se è sottoposto a dialisi, prenda la sua dose giornaliera di Genvoya dopo il completamento della dialisi.

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 pronto soccorso. 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:

- **se se ne accorge 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.
- **se se ne accorge 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.

Se dovesse vomitare entro 1 ora dall'assunzione di Genvoya, prenda un'altra compressa con del cibo.

Se interrompe 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, ne chiedi altre al medico o al 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, quindi, 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, è sconsigliata l'interruzione del trattamento, 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

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **Segni di infiammazione o di infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e una storia di infezioni opportunistiche (infezioni che si verificano in persone con un sistema immunitario debole), subito dopo l'inizio di un trattamento anti-HIV possono manifestarsi segni e sintomi di infiammazione da infezioni precedenti. Si pensa che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, 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 lei 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 quali:
 - 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 manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- avere la sensazione di stare male (nausea)

Effetti indesiderati comuni

(possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

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

Effetti indesiderati non comuni

(possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- conta dei globuli rossi bassa (anemia)
- pensieri suicidi e tentativi di suicidio (in pazienti che hanno avuto in precedenza problemi di depressione o di salute mentale), depressione
- problemi digestivi che determinano malessere dopo i pasti (dispepsia)
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola (angioedema)
- sensazione di prurito
- orticaria

→ 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 in 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.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli di lipidi e 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.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema**

nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati 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. Chiedi 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 (E460), croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa (E463), silicio diossido (E551), sodio laurilsolfato, magnesio stearato.

Film di rivestimento:

Polivinilalcol (E1203), titanio diossido (E171), polietilenglicole (E1521), talco (E553b), indigotina, carminio d'indaco (E132), ferro ossido 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 "GSI" 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: scatola di cartone contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e scatola di cartone 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 Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
<DELL'AUTORIZZAZIONE> <DELLE AUTORIZZAZIONI> ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per cobicistat/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Le informazioni sul prodotto esistenti per i medicinali contenenti cobicistat/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide indicano la necessità di monitorare la funzionalità renale durante la terapia con tenofovir. Tuttavia, sulla base della valutazione complessiva dei dati, si considera appropriato aggiornare l'avvertenza esistente sulla nefrotossicità per informare i medici prescrittori dei casi di insufficienza renale acuta e di tubulopatia renale prossimale osservati nell'esperienza successiva all'immissione in commercio.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su cobicistat/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente > <dei medicinali contenenti> cobicistat/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio.