

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 58 mg di lattosio (come monoidrato).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 90 mg di elvitegravir, 90 mg di cobicistat, 120 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 6 mg di tenofovir alafenamide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 35 mg di lattosio (come monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film (compresa).

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

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

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg compresse rivestite con film

Compresa verde a forma di capsula, rivestita con film, di dimensioni di 16 mm x 7 mm, impressa con "GSP" da un lato della compressa e incisa dall'altro lato della compressa.

La linea d'incisione serve solo per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

## 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 in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni, con peso corporeo di almeno 14 kg.

Vedere paragrafi 4.2 e 5.1.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

### Posologia

*Pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo di almeno 25 kg.*

Una compressa da 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg da assumere una volta al giorno, con del cibo.

*Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni, con peso corporeo di almeno 14 kg e inferiore a 25 kg.*

Una compressa da 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg 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.

### Popolazioni speciali

#### *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 ( $CrCl \geq 30$  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  $\geq 15$  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 2 anni o con peso corporeo  $< 14$  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 immediatamente 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: pimozone, 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**

#### 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).

## 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).

#### Popolazione pediatrica

Nei pazienti di età compresa tra 3 e < 12 anni che hanno ricevuto Genvoya per 48 settimane nello studio GS-US-292-0106 sono state riportate riduzioni della BMD ( $\geq 4\%$ ) della colonna vertebrale e di tutto il corpo esclusa la testa (*total-body-less-head*, TBLH) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Gli effetti a lungo termine delle alterazioni della BMD sulla crescita ossea, incluso il rischio di frattura, sono incerti. Si raccomanda un'approccio multidisciplinare per stabilire il monitoraggio appropriato durante il trattamento.

#### 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 miopia, 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, pimozone, 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antimicotici</b>		
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno) <sup>2</sup>	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔  Le concentrazioni di ketoconazolo e/o cobicistat possono aumentare con la co-somministrazione di Genvoya.	Se somministrato con Genvoya, la dose giornaliera massima di ketoconazolo non deve superare 200 mg al giorno. Durante la co-somministrazione è necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio clinico.
Itraconazolo <sup>3</sup> Voriconazolo <sup>3</sup> Posaconazolo <sup>3</sup> Fluconazolo	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.  Le concentrazioni di itraconazolo, fluconazolo e posaconazolo possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.  Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire in caso di co-somministrazione con Genvoya.	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.  Si raccomanda la valutazione del rapporto beneficio/rischio per giustificare l'uso di voriconazolo con Genvoya.
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifabutina (150 mg ogni due giorni)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	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.  Rifabutina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C <sub>min</sub> : ↑ 394% C <sub>max</sub> : ↑ 384%  Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C <sub>min</sub> : ↓ 67% C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66% C <sub>max</sub> : ↔	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). 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.

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

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
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) <sup>5</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 58% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 60% C<sub>max</sub>: ↑ 30%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 103% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↓ 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una volta al giorno) <sup>7</sup> / 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) <sup>5</sup>	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 27%  Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔  Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C <sub>min</sub> : ↑ 350% C <sub>max</sub> : ↑ 92%  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↑ 50% C <sub>min</sub> : ↑ 250% C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↓ 21%	In caso di co-somministrazione non è giustificato alcun aggiustamento della dose di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e Genvoya.
<b>Antibiotici macrolidi</b> Claritromicina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.  In caso di co-somministrazione di Genvoya, le concentrazioni di claritromicina e/o cobicistat possono essere alterate.	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).  Pazienti con CrCl superiore o pari a 60 mL/min: non è necessario alcun aggiustamento della dose di claritromicina. Pazienti con CrCl compresa tra 30 mL/min e 60 mL/min: la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
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.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina (200 mg due volte al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>La co-somministrazione di carbamazepina, un potente induttore di CYP3A, può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C<sub>min</sub>: ↓ 97% C<sub>max</sub>: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C<sub>min</sub>: ↓ 90% C<sub>max</sub>: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: ↑ 51% C<sub>max</sub>: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epossido: AUC: ↓ 35% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 27%</p>	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>GLUCOCORTICOIDI</b>		
<b>Corticosteroidi</b>		
<p>Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (inclusi betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).</p>	<p>Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Genvoya.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali potrebbero aumentare quando somministrati in concomitanza a Genvoya, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di Genvoya 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>MEDICINALI o INTEGRATORI ORALI CONTENENTI CATIONI POLIVALENTI (come Mg, Al, Ca, Fe, Zn)</b>		
Sospensione di antiacidi contenenti magnesio/alluminio (20 mL singola dose)/elvitegravir (50 mg singola dose)/ritonavir (100 mg singola dose)	<p>Elvitegravir (sospensione di antiacidi dopo ± 2 ore): AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir (somministrazione contemporanea): AUC: ↓ 45% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di elvitegravir si riducono con gli antiacidi a causa della formazione locale di complessi nel tratto gastrointestinale e non a causa di alterazioni del pH gastrico.</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 H<sub>2</sub> 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>	
<b>ANTIDIABETICI ORALI</b>		
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.
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone (80-120 mg)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Metadone: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Non è necessario alcun adattamento posologico per il metadone.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
Buprenorfina/naloxone (da 16/4 a 24/6 mg)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C<sub>min</sub>: ↑ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Naloxone: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 28%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Non è necessario alcun adattamento posologico per buprenorfina/naloxone.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
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) <sup>6</sup>	<p>Norelgestromina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Etinilestradiolo: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</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) <sup>4</sup>	<p>Norgestimato: AUC: ↑ 126% C<sub>min</sub>: ↑ 167% C<sub>max</sub>: ↑ 108%</p> <p>Etinilestradiolo: AUC: ↓ 25% C<sub>min</sub>: ↓ 44% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Non sono noti gli effetti a lungo termine di un aumento consistente dell'esposizione al progestinico.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Digossina (0,5 mg singola dose)/cobicistat (150 mg dosi multiple)	<p>Digossina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 41%</p>	Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di digossina in caso di associazione di digossina e Genvoya.



<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya</b>
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.
<b>ANTIPERTENSIVI</b>		
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.
<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA</b>		
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.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>ANTIPIASTRINICI</b>		
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.
<b>BETA AGONISTI PER VIA INALATORIA</b>		
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.
<b>INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI</b>		
Rosuvastatina (10 mg singola dose)/ elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 89%</p>	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<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑132%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</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.

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya</b>
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 reductasi 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).
<b>AGENTI MODIFICANTI I LIPIDI</b>		
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).
<b>INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)</b>		
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.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
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) <sup>5</sup>	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sertralina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Le concentrazioni di sertralina non sono alterate dalla co-somministrazione con Genvoya. In caso di co-somministrazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya</b>
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.
<b>IMMUNOSOPPRESSIVI</b>		
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.
<b>SEDATIVI/IPNOTICI</b>		
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 <sub>max</sub> : ↔  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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Genvoya
<b>ANTI-GOTTA</b>		
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 escreta 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.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

## 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**

<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune:	anemia <sup>1</sup>
<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 <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune:	cefalea, capogiro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune:	nausea
Comune:	diarrea, vomito, dolore addominale, flatulenza
Non comune:	dispepsia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune:	eruzione cutanea
Non comune:	angioedema <sup>3,4</sup> , prurito, orticaria <sup>4</sup>
<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<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> 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<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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

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  $\geq 35$  kg ( $n = 100$ ), in pazienti pediatrici di età compresa tra 7 e < 12 anni e con peso corporeo  $> 25$  kg ( $n = 52$ ) e in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 9 anni e con peso corporeo  $\geq 14$  e < 25 kg ( $n = 27$ ). Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici trattati con Genvoya è stato simile a quello degli adulti. Dopo 48 settimane di trattamento con Genvoya, riduzioni della BMD della colonna vertebrale e TBLH  $\geq 4\%$  sono state riportate, rispettivamente, nel 2,1% (1/47) e nello 0,0% degli adolescenti, nel 12,2% (6/49) e nel 3,9% (2/51) dei

bambini di età compresa tra 7 e < 12 anni e con peso corporeo  $\geq 25$  kg, e nel 3,7% (1/27) e 0,0% dei bambini di età pari o superiore a 3 anni e con peso corporeo  $\geq 14$  kg e < 25 kg.

### 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<sub>CG</sub>]: 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<sup>a</sup> 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% (EC<sub>50</sub>) 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 EC<sub>50</sub> compresi tra 0,1 e 1,3 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (EC<sub>50</sub> di 0,53 nM).

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

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e in PBMC. I valori EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> compresi tra 0,007 e 0,075 µM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> compresi tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC<sub>50</sub> compresi tra 0,91 e 2,63 nM).

## Resistenza

### *In vitro*

La ridotta suscettibilità a elvitegravir è più comunemente associata alle mutazioni primarie dell'integrasi T66I, E92Q e Q148R. Le altre mutazioni dell'integrasi, osservate nella selezione di colture cellulari, 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<sup>a</sup> settimana o al momento dell'interruzione prematura del trattamento. Fino alla 144<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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 log<sub>10</sub> copie/mL (intervallo 1,3-7,0) e il 23% aveva un carico virale al basale > 100.000 copie/mL. La conta media delle cellule CD4+ era, al basale, di 427 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo 0-1.360) e il 13% aveva una conta delle cellule CD4+ < 200 cellule/mm<sup>3</sup>.

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

**Tabella 3: Esiti virologici combinati degli studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 alla 48<sup>a</sup> e 144<sup>a</sup> settimana<sup>a,b</sup>**

	48 <sup>a</sup> Settimana		144 <sup>a</sup> Settimana	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL</b>	92%	90%	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%)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL<sup>c</sup></b>	4%	4%	5%	4%
<b>Nessun dato virologico alla 48<sup>a</sup> o 144<sup>a</sup> settimana</b>	4%	6%	11%	16%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso <sup>d</sup>	1%	2%	1%	3%
Interruzione del medicinale sperimentale per altre ragioni e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL <sup>c</sup>	2%	4%	9%	11%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	1%	< 1%	1%	1%

	48 <sup>a</sup> Settimana		144 <sup>a</sup> Settimana	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL per sottogruppo</b>				
<b>Età</b>				
< 50 anni	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 anni	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
<b>Sesso</b>				
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%)
<b>Razza</b>				
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%)
<b>Carica virale al basale</b>				
≤ 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%)
<b>Conta delle cellule CD4+ al basale</b>				
< 200 cellule/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 cellule/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 copie/mL</b>	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
<b>Differenza di trattamento</b>	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<sup>a</sup> settimana, tra i giorni 294 e 377 (inclusi); finestra di osservazione alla 144<sup>a</sup> settimana, tra i giorni 966 e 1049 (inclusi).
- b In entrambi gli studi, i pazienti sono stati stratificati per HIV-1 RNA al basale (≤ 100.000 copie/mL, da > 100.000 copie/mL a ≤ 400.000 copie/mL o > 400.000 copie/mL), conta delle cellule CD4+ (< 50 cellule/μl, 50-199 cellule/μl o ≥ 200 cellule/μl) e area geografica (USA o altre).
- c Includeva i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della 48<sup>a</sup> o 144<sup>a</sup> 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 ≥ 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/mm<sup>3</sup> e di 211 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti trattati con E/C/F/TDF (p = 0,024), alla 48<sup>a</sup> settimana e di 326 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti trattati con Genvoya e 305 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti trattati con E/C/F/TDF (p = 0,06) alla 144<sup>a</sup> 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/mm<sup>3</sup> (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<sup>aa</sup> e 96<sup>ab</sup> settimane**

	48 <sup>a</sup> Settimana		96 <sup>a</sup> Settimana	
	Genvoya (n = 959)	Regime basale (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Regime basale (n = 477)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL</b>	97%	93%	93%	89%
Differenza di trattamento	4,1% (95% CI: da 1,6% a 6,7%, p < 0,001 <sup>c</sup> )		3,7% (95% CI: da 0,4% a 7,0%. p < 0,017 <sup>c</sup> )	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL<sup>d</sup></b>	1%	1%	2%	2%
<b>Nessun dato virologico alla 48<sup>a</sup> settimana /96<sup>a</sup> settimana</b>	2%	6%	5%	9%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso <sup>e</sup>	1%	1%	1%	3%
Interruzione del medicinale sperimentale per altre ragioni e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL <sup>f</sup>	1%	4%	3%	6%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	0%	< 1%	1%	< 1%
<b>Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA &lt; 50 copie/mL per regime di trattamento precedente</b>				
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<sup>a</sup> settimana, tra i giorni 294 e 377 (inclusi).  
b Finestra di osservazione alla 96<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> settimana o alla 96<sup>a</sup> 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<sub>CG</sub>: 30-69 mL/min). I pazienti presentavano soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) da almeno 6 mesi prima del passaggio a Genvoya. L'età media era di 58 anni (intervallo 24-82) e 63 pazienti (26%) avevano un'età ≥ 65 anni. I pazienti erano per il 79% di sesso maschile, 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<sub>CG</sub> < 50 mL/min e 162 pazienti avevano una eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 mL/min. Al basale, la eGFR mediana era di 56 mL/min. La conta media delle cellule CD4+, al basale, era di 664 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo 126-1.813).

Alla 144<sup>a</sup> 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<sub>CG</sub> < 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/mm<sup>3</sup> (intervallo: 205-1473). Alla 48<sup>a</sup> 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/mm<sup>3</sup> (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<sup>a</sup> settimana. Dei pazienti che, al basale, erano HBsAg positivi, 3/70 (4,3%) hanno raggiunto la sierconversione ad anti-HBs alla 48<sup>a</sup> settimana.

Dopo il passaggio a Genvoya, alla 48<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> settimana, era di -2 cellule/mm<sup>3</sup>. Utilizzando l'analisi *missing = failure*, alla 48<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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 su adolescenti infetti da HIV-1, *naïve* al trattamento, di età compresa tra 12 e < 18 anni e con peso corporeo  $\geq 35$  kg (n=50) (Coorte 1), su pazienti pediatrici virologicamente soppressi, di età compresa tra 7 e < 12 anni e con peso corporeo  $> 25$  kg (n=52) (Coorte 2) e su pazienti pediatrici virologicamente soppressi di età compresa tra 3 e 9 anni e con peso corporeo  $\geq 14$  e < 25 kg (n=27) (Coorte 3).

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/mm<sup>3</sup> (intervallo: da 95 a 1.110) e la percentuale mediana di CD4+ era del 23% (intervallo: da 7 a 45%). Complessivamente, al basale, il 22% aveva un HIV-1 RNA plasmatico  $> 100.000$  copie/mL.

Alla 48<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> settimana, era di 224 cellule/mm<sup>3</sup>. Tre pazienti presentavano fallimento virologico alla 48<sup>a</sup> 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/mm<sup>3</sup> (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<sup>a</sup> settimana. La variazione media dal basale, nella conta di cellule CD4+, e la relativa percentuale alla 48<sup>a</sup> settimana, erano pari rispettivamente a -66 cellule/mm<sup>3</sup> e a -0,6%. Uno su 52 pazienti soddisfaceva i criteri per l'inclusione nella popolazione dell'analisi della resistenza alla 48<sup>a</sup> settimana; non è stata rilevata alcuna resistenza emergente verso Genvoya alla 48<sup>a</sup> settimana.

I pazienti nella Coorte 3 avevano un'età media di 6 anni (intervallo da 3 a 9) e un peso corporeo medio al basale di 19 kg (intervallo da 15 a 24); il 37% di essi erano maschi, l'11% asiatici e l'89% neri. Al basale, la conta mediana di cellule CD4+ era di 1.061 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo da 383 a 2.401) mentre la percentuale mediana di CD4+ era del 37% (intervallo da 24 a 53%).

Dopo il passaggio a Genvoya, il 96% (26/27) dei pazienti nella Coorte 3 ha mantenuto la soppressione (HIV-1 RNA  $< 50$  copie/mL) alla 48<sup>a</sup> settimana. La variazione media dal basale nella conta di cellule CD4+, e la relativa percentuale alla 48<sup>a</sup> settimana, erano pari rispettivamente a -179 cellule/mm<sup>3</sup> e 0,2%. Un paziente presentava fallimento virologico alla 48<sup>a</sup> settimana; non è stata rilevata alcuna resistenza emergente verso Genvoya alla 48<sup>a</sup> 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  $\geq 35$  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/mm<sup>3</sup> (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<sup>a</sup> settimana. La variazione media dal valore basale nella conta di cellule CD4+ e la relativa percentuale alla 48<sup>a</sup> settimana erano pari, rispettivamente, a -43 cellule/mm<sup>3</sup> e -0,1%. Cinque pazienti presentavano fallimento virologico alla fine dello studio; non è stata rilevata alcuna resistenza fenotipica o genotipica.

## 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<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub>, e C<sub>trough</sub> media, allo stato stazionario (media ± DS), in pazienti infetti da HIV-1, sono state, rispettivamente, 1,7 ± 0,39 µg/mL, 23 ± 7,5 µg•h/mL e 0,45 ± 0,26 µg/mL per elvitegravir, con un quoziente inibitorio di ~10 (rapporto C<sub>trough</sub>: IC<sub>95</sub> aggiustata per il legame proteico del virus HIV-1 ceppo selvatico/*wild-type*). Le corrispondenti C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub>, e C<sub>trough</sub> medie allo stato stazionario (media ± DS) sono state 1,1 ± 0,40 µg/mL, 8,3 ± 3,8 µg•h/mL e 0,05 ± 0,13 µg/mL per cobicistat, 1,9 ± 0,5 µg/mL, 13 ± 4,5 µg•h/mL e 0,14 ± 0,25 µg/mL per emtricitabina. Allo stato stazionario, la C<sub>max</sub> e l'AUC<sub>tau</sub> medie, per tenofovir alafenamide, sono state, rispettivamente, 0,16 ± 0,08 µg/mL e 0,21 ± 0,15 µg•h/mL.

Per elvitegravir, C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 µg/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 µg/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 [<sup>14</sup>C]elvitegravir potenziato, elvitegravir è stata la specie predominante nel plasma, con ~ 94% della radioattività circolante. I metaboliti prodotti a seguito di idrossilazione aromatica e alifatica o glucuronidazione sono presenti in quantità molto modeste, possiedono un'attività antivirale notevolmente ridotta nei confronti dell'HIV-1 e non contribuiscono all'attività antivirale complessiva di elvitegravir.

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

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

Nell'uomo, il metabolismo è un'importante via di eliminazione di tenofovir alafenamide, ed è responsabile dell'eliminazione di > 80% di una dose orale. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (metabolita principale) dalla catepsina A nei PBMC (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi e, 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 [<sup>14</sup>C] plasmatica ha presentato un profilo tempo-dipendente, con tenofovir alafenamide come sostanza più abbondante nelle prime ore e acido urico nel periodo rimanente.

## Eliminazione

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

In seguito a somministrazione orale di [<sup>14</sup>C]cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di cobicistat dopo somministrazione di E/C/F/TDF è circa 3,5 ore e la relativa esposizione a cobicistat ha indotto 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 <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	EVG <sup>c</sup>	COBI <sup>e</sup>	FTC <sup>c</sup>	TAF <sup>f</sup>	TFV <sup>f</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) <sup>b</sup>	14.424,4 (23,9)	242,8 <sup>c</sup> (57,8)	275,8 (18,4)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.229,6 (19,2)	1.202,4 (35,0)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) <sup>d</sup>	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	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<sub>last</sub>

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 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg 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 (età compresa tra 8 e < 12 anni, > 25 kg) virologicamente soppressi.**

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

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  $\geq 2$  anni (da  $\geq 14$  a  $< 25$  kg; n = 27), che avevano ricevuto Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg nello studio GS-US-292-0106, erano generalmente superiori (meno di due volte) rispetto alle esposizioni medie raggiunte negli adulti che avevano ricevuto Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (Tabella 7).

**Tabella 7: Farmacocinetica di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamide, in pazienti adulti e pediatrici (età  $\geq 2$  anni, da  $\geq 14$  kg a  $< 25$  kg) virologicamente soppressi**

	Pazienti pediatrici di età $\geq 2$ anni, da $\geq 14$ a $< 25$ kg					Adulti				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>a</sup>	TFV <sup>a</sup>	EVG <sup>g</sup>	COBI <sup>g</sup>	FTC <sup>g</sup>	TAF <sup>h</sup>	TFV <sup>h</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	33.245,6 (46,6) <sup>b</sup>	14.485,2 (49,5) <sup>d</sup>	19.468,1 (28,9)	327,8 <sup>f</sup> (59,5)	334,9 (22,9)	22.797, 0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.297,2 (52,2)	1.525,5 (51,7)	3.007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	277,5 (80,5) <sup>c</sup>	23,0 (100,2) <sup>e</sup>	82,5 (32,1)	N/A	11,4 (23,2)	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 = 27 pazienti pediatrici

b n = 24 pazienti pediatrici

c n = 22 pazienti pediatrici

d n = 21 pazienti pediatrici

e n = 18 pazienti pediatrici

f AUC<sub>last</sub>

g n = 19 adulti

h 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ), rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ). La sicurezza di Genvoya non è stata stabilita nei pazienti con severa compromissione renale (CrCl stimata  $\geq 15$  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 8).

**Tabella 8: 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 <sup>a</sup>			Cambiamento medio % dei parametri farmacocinetici di cobicistat <sup>a</sup>		
	AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>	AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>
2T/PP, n = 14	↓ 24% <sup>b</sup>	↓ 8%	↓ 81% <sup>b</sup>	↓ 44% <sup>b</sup>	↓ 28% <sup>b</sup>	↓ 60% <sup>b</sup>
3T/PP, n = 24	↓ 44% <sup>b</sup>	↓ 28% <sup>b</sup>	↓ 89% <sup>b</sup>	↓ 59% <sup>b</sup>	↓ 38% <sup>b</sup>	↓ 76% <sup>b</sup>

2T = 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)

Ferro ossido giallo (E172)

Indigotina, carminio d'indaco (E132) (solo compresse di Genvoya da 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)

Ferro ossido nero (E172) (solo compresse di Genvoya da 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

## **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

EU/1/15/1061/003

EU/1/15/1061/004

## **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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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).