

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate  
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 58 mg.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține elvitegravir 90 mg, cobicistat 90 mg, emtricitabină 120 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 6 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 35 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare verde, cu dimensiuni de 19 mm x 8,5 mm, gravate cu „GSI” pe una dintre fețele comprimatului și cu „510” pe cealaltă față a comprimatului.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimate filmate

Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare verde, cu dimensiuni de 16 mm x 7 mm, gravate cu „GSI” pe una dintre fețele comprimatului și marcate printr-o linie mediană pe cealaltă față a comprimatului.

Linia mediană are numai rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Genvoya este indicat pentru tratarea virusului imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) fără orice mutații cunoscute a fi asociate cu rezistența la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir la adulți și copii începând cu vârsta de 2 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 14 kg.

Vezi pct. 4.2 și 5.1.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

### Doze

*Adulți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg*

Un comprimat de 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg administrat o dată pe zi, cu alimente.

*Copii cu vârsta de peste 2 ani, cu greutatea de cel puțin 14 kg și mai puțin de 25 kg.*

Un comprimat de 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg administrat o dată pe zi, cu alimente.

Dacă pacientul omite o doză de Genvoya și trec mai puțin de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Genvoya cât mai curând posibil, cu alimente și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Genvoya și trec mai mult de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 1 oră de la administrarea Genvoya, trebuie să ia un alt comprimat.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de Genvoya la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Genvoya la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (ClCr)  $\geq 30$  ml/min. Tratamentul cu Genvoya trebuie întrerupt la pacienții la care valoarea estimată a ClCr scade sub 30 ml/min în timpul tratamentului (vezi pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei de Genvoya la adulții cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a ClCr  $< 15$  ml/min) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă; cu toate acestea, tratamentul cu Genvoya poate fi utilizat la acești pacienți dacă beneficiile potențiale sunt considerate a depăși riscurile potențiale (vezi pct. 4.4 și 5.2). În zilele de hemodializă, Genvoya trebuie administrat după finalizarea ședinței de hemodializă.

Tratamentul cu Genvoya trebuie evitat la pacienții cu o valoare estimată a ClCr  $\geq 15$  ml/min și  $< 30$  ml/min, sau  $< 15$  ml/min și care nu efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, întrucât siguranța Genvoya nu a fost stabilită la aceste grupe de pacienți.

Nu sunt disponibile date pentru recomandări privind dozajul la copiii cu vârsta sub 12 ani cu afectare renală sau la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu boală renală în stadiu terminal.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de Genvoya la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Genvoya nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), de aceea, nu se recomandă administrarea de Genvoya la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4. și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Genvoya la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea  $< 14$  kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Genvoya trebuie administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Din cauza gustului amar, nu se recomandă mestecarea sau zdrobirea comprimatului filmat. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatul întreg, acesta poate fi divizat în jumătate, iar ambele jumătăți luate una după alta, asigurându-se administrarea imediată a dozei complete.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă cu medicamentele al căror clearance depinde foarte mult de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu reacții adverse grave sau care pot pune viața în pericol. Prin urmare, Genvoya nu trebuie administrat concomitent cu medicamentele care includ, fără a se limita la, următoarele (vezi pct. 4.4 și 4.5):

- antagoniști ai receptorilor alfa-1 adrenergici: alfuzosin
- antiaritmice: amiodaronă, chinidină
- derivați de ergot: dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină
- medicamente pentru motilitatea gastro-intestinală: cisapridă
- inhibitori ai HMG Co-A reductazei: lovastatină, simvastatină
- medicamente modificatoare ale concentrațiilor de lipide: lomitapidă
- neuroleptice/antipsihotice: pimozidă, lurasidonă
- inhibitori ai PDE-5: sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare
- sedative/hipnotice: midazolam administrat oral, triazolam

Administrare concomitentă cu medicamente care sunt inductori puternici de CYP3A din cauza potențialului de pierdere a răspunsului virusologic și posibilă apariție a rezistenței la Genvoya. Prin urmare, Genvoya nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care includ, fără a se limita la, următoarele (vezi pct. 4.4 și 4.5):

- anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii: rifampicină
- medicamente din plante: sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Administrare concomitentă cu dabigatran etexilat, un substrat al glicoproteinei P (gp-P) (vezi pct. 4.5).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Pacienți infectați concomitent cu HIV și virusul hepatitic B sau C

Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale.

Siguranța și eficacitatea Genvoya la pacienții infectați concomitent cu HIV-1 și virusul hepatitic C (VHC) nu au fost stabilite.

Tenofovir alafenamidă este activ împotriva virusului hepatitic B (VHB). Întreruperea tratamentului cu Genvoya la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbari acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB, care întrerup tratamentul cu Genvoya trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului.

### Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Genvoya la pacienții cu tulburări hepatice de fond semnificative nu au fost stabilite.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

#### Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatiche și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

#### Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

#### Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; totuși, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

#### Infecții oportuniste

Pacienții cărora li se administrează Genvoya sau care urmează alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și de aceea trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

#### Osteonecroza

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

## Nefrotoxicitatea

Ulterior punerii pe piață au fost raportate cazuri de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută și tubulopatie renală proximală, în legătură cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă. Nu poate fi exclus un risc potențial de nefrotoxicitate rezultat în urma expunerii cronice la concentrații scăzute de tenofovir, din cauza administrării tratamentului cu tenofovir alafenamidă (vezi pct. 5.3).

Se recomandă ca funcția renală să fie evaluată la toți pacienții, înainte sau la inițierea tratamentului cu Genvoya, și, de asemenea, monitorizată pe durata tratamentului la toți pacienții, dacă este necesar din punct de vedere clinic. La pacienții care prezintă scăderi clinic semnificative ale funcției renale sau cu semne de tubulopatie renală proximală, trebuie avută în vedere întreruperea administrării Genvoya.

## Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă

Tratamentul cu Genvoya poate fi utilizat la adulții cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a ClCr < 15 ml/min) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.2). Într-un studiu efectuat cu Genvoya la adulți infectați cu HIV-1 cu boală renală în stadiu terminal (valoare estimată a ClCr < 15 ml/min) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, eficacitatea s-a menținut pe o perioadă de 48 săptămâni, dar expunerea la emtricitabină a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate că nu au fost identificate probleme noi de siguranță, implicațiile expunerii crescute la emtricitabină rămân incerte (vezi pct. 4.8 și 5.2).

## Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Unele medicamente nu trebuie administrate concomitent cu Genvoya (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Genvoya nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.5).

Genvoya nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă, tenofovir disoproxil, lamivudină sau adefovir dipivoxil utilizat pentru tratamentul infecției cu VHB (vezi pct. 4.5).

## *Cerințe privind contracepția*

Pacientele aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze fie o metodă hormonală de contracepție care conține cel puțin 30 μg etinilestradiol și care conține drospirenonă sau norgestimat ca sursă de progestogen, fie o metodă contraceptivă eficientă alternativă (vezi pct. 4.5 și 4.6). Utilizarea de Genvoya împreună cu contraceptive orale care conțin alți progestogeni trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Se preconizează mărirea concentrațiilor plasmatice de drospirenonă în urma administrării concomitente cu Genvoya și se recomandă monitorizarea clinică din cauza potențialului de hiperkaliemie (vezi pct. 4.5).

## Sarcină

Tratamentul cu cobicistat și elvitegravir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină a demonstrat că duce la expuneri mai mici la elvitegravir (vezi pct. 5.2). Concentrațiile de cobicistat se diminuează și este posibil să nu se obțină o stimulare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la elvitegravir poate duce la eșec virusologic și la un risc crescut de transmitere a infecției HIV de la mamă la copil. Prin urmare, nu trebuie inițiat tratamentul cu Genvoya în timpul sarcinii, iar femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu Genvoya trebuie trecute la o schemă de tratament alternativ (vezi pct. 4.6).

## Copii și adolescenți

Au fost raportate reduceri ale DMO ( $\geq 4\%$ ) la nivelul coloanei vertebrale și al întregului corp în afară de cap (ÎCÎC) la pacienți cu vârsta între 3 și < 12 ani cărora li s-a administrat Genvoya timp de 48 de

săptămâni în studiul GS-US-292-0106 (vezi pct. 4.8 și 5.1). Efectele pe termen lung ale modificărilor DMO asupra oaselor în creștere, inclusiv riscul de fractură, sunt incerte. Se recomandă o abordare multidisciplinară pentru a se decide monitorizarea corespunzătoare în timpul tratamentului.

### Excipienți

Genvoya conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Genvoya nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antiretrovirale. Prin urmare, nu sunt furnizate informații cu privire la interacțiunile cu alte medicamente antiretrovirale (inclusiv IP și inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei [INNRT]) (vezi pct. 4.4). Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Genvoya nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă, tenofovir disoproxil, lamivudină sau adefovir dipivoxil, utilizate pentru tratamentul infecției cu VHB.

### Elvitegravir

Elvitegravirul este metabolizat în principal de CYP3A, iar medicamentele care induc sau inhibă CYP3A pot afecta expunerea la elvitegravir. Administrarea concomitentă de Genvoya și medicamente care induc CYP3A poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de elvitegravir și reducerea efectului terapeutic al Genvoya (vezi „Asocieri contraindicate” și pct. 4.3). Elvitegravirul poate avea potențialul de a induce CYP2C9 și/sau enzimele uridin difosfat glucuronoziltransferază (UGT) inductibile, prin urmare poate determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale substraturilor acestor enzime.

### Cobicistat

Cobicistatul este un inhibitor puternic al CYP3A (inhibă mecanismul de acțiune al acestor enzime) și este, de asemenea, un substrat al CYP3A. Cobicistatul este și un inhibitor slab al CYP2D6 și este metabolizat, în proporție redusă, de CYP2D6. Medicamentele care inhibă CYP3A pot determina scăderea clearance-ului cobicistatului, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice de cobicistat. Medicamentele care au unul sau mai mulți metaboliți activi formați prin CYP3A pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestor metaboliți activi.

Medicamentele care sunt în mare măsură dependente de metabolizarea prin intermediul CYP3A și prezintă metabolizare de prim pasaj crescută sunt cele mai sensibile la creșteri majore ale expunerii, în cazul administrării concomitente cu cobicistat (vezi „Asocieri contraindicate” și pct. 4.3).

Cobicistatul este un inhibitor al următoarelor proteine transportoare: gp-P, proteina de rezistență la antineoplazice din cancerul mamar (BCRP), polipeptida transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 și OATP1B3. Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale gp-P, BCRP, OATP1B1 și OATP1B3 poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente.

### Emtricitabină

Studiile clinice *in vitro* și de farmacocinetică privind interacțiunile dintre medicamente au evidențiat faptul că există o posibilitate redusă de apariție a unor interacțiuni mediate de CYP, care implică emtricitabina și alte medicamente. Administrarea concomitentă de emtricitabină și medicamente care

sunt eliminate prin secreție tubulară activă poate determina creșterea concentrațiilor de emtricitabină și/sau a medicamentelor administrate concomitent. Medicamentele care determină scăderea funcției renale pot determina creșterea concentrațiilor de emtricitabină.

### Tenofovir alafenamidă

Tenofovir alafenamida este transportată de gp-P și BCRP. Medicamentele care afectează puternic activitatea gp-P și a BCRP pot determina modificări ale absorbției tenofovir alafenamidei. Cu toate acestea, în cazul administrării concomitente cu cobicistat în Genvoya, se realizează inhibarea aproape maximală a gp-P de către cobicistat, ceea ce duce la disponibilitatea crescută a tenofovir alafenamidei, cu expuneri rezultate comparabile cu expunerile la tenofovir alafenamidă 25 mg administrată în monoterapie. Prin urmare, nu se preconizează ca expunerile la tenofovir alafenamidă în urma administrării Genvoya să fie mai crescute la utilizarea în asociere cu un alt inhibitor al gp-P și/sau BCRP (de exemplu ketoconazol). Pe baza datelor unui studiu *in vitro*, nu se preconizează ca administrarea concomitentă a tenofovir alafenamidei cu inhibitori ai xantin oxidazei (de exemplu, febuxostat) să determine creșterea expunerii sistemice la tenofovir *in vivo*. Studiile clinice *in vitro* și de farmacocinetică privind interacțiunile dintre medicamente au evidențiat faptul că există o posibilitate redusă de apariție a unor interacțiuni mediate de CYP, care implică tenofovir alafenamida și alte medicamente. Tenofovir alafenamida nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. Tenofovir alafenamida nu este un inhibitor sau un inductor al CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamida este un substrat al OATP *in vitro*. Inhibitorii OATP și BCRP includ ciclosporina.

### Asocieri contraindicate

Administrarea concomitentă de Genvoya și unele medicamente metabolizate în principal de CYP3A poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, care sunt asociate cu posibilitatea apariției de reacții adverse grave sau care pun viața în pericol, cum ar fi vasospasmul periferic sau ischemia periferică (de exemplu dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), miopatia, incluzând rabdomioliza (de exemplu simvastatina, lovastatina) sau sedarea și deprimarea respiratorie prelungite sau marcate (de exemplu midazolam administrat oral sau triazolam). Administrarea concomitentă de Genvoya și alte medicamente metabolizate în principal de CYP3A, cum ar fi amiodarona, lomitapida, chinidina, cisaprida, pimozida, lurasidonă, alfuzosinul și sildenafilul pentru hipertensiunea arterială pulmonară, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de Genvoya și unele medicamente care induc CYP3A cum sunt sunătoare (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de cobicistat și elvitegravir, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței (vezi pct. 4.3).

### Alte interacțiuni

Cobicistatul și tenofovir alafenamida nu sunt inhibitori ai UGT1A1 umane *in vitro*. Nu se știe dacă cobicistatul, emtricitabina sau tenofovir alafenamida sunt inhibitori ai altor enzime UGT.

Interacțiunile dintre componentele Genvoya și medicamente ce pot fi administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”). Interacțiunile descrise se bazează pe studii efectuate cu Genvoya sau cu componentele Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir alafenamidă), administrate individual și/sau în asociere, sau sunt interacțiuni posibile între medicamente care pot apărea în cazul administrării Genvoya.



**Tabel 1: Interacțiuni între componentele individuale ale Genvoya și alte medicamente**

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>ANTIINFECȚIOASE</b>		
<b>Antifungice</b>		
Ketoconazol (200 mg de două ori pe zi)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi) <sup>2</sup>	Elvitegravir: ASC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔  Concentrațiile de ketoconazol și/sau cobicistat pot crește în cazul administrării concomitente de Genvoya.	În cazul administrării concomitente de Genvoya, doza zilnică maximă de ketoconazol nu trebuie să depășească 200 mg pe zi. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție; se recomandă monitorizarea clinică în timpul administrării concomitente.
Itraconazol <sup>3</sup> Voriconazol <sup>3</sup> Posaconazol <sup>3</sup> Fluconazol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile de itraconazol, fluconazol și posaconazol pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.  Concentrațiile de voriconazol pot crește sau scădea în cazul administrării concomitente de Genvoya.	În cazul administrării concomitente de Genvoya se recomandă monitorizarea clinică. În cazul administrării concomitente de Genvoya, doza zilnică maximă de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg pe zi.  Se recomandă evaluarea raportului beneficiu/risc pentru a justifica utilizarea concomitentă de voriconazol și Genvoya.
<b>Medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii</b>		
Rifabutină (150 mg o dată la două zile)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Administrarea concomitentă de rifabutină, un inductor potent al CYP3A, poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de cobicistat și elvitegravir, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.  Rifabutină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-O-dezacetil-rifabutină ASC: ↑ 525% C <sub>min</sub> : ↑ 394% C <sub>max</sub> : ↑ 384%  Elvitegravir: ASC: ↓ 21% C <sub>min</sub> : ↓ 67% C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66% C <sub>max</sub> : ↔	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Genvoya și rifabutină.  Dacă este necesară administrarea concomitentă, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână, în zilele prestabilite (de exemplu luna-miercurea-vinerea). Se anticipează o creștere a expunerii la dezacetil-rifabutină și de aceea se impune monitorizarea frecventă, pentru a detecta apariția reacțiilor adverse la rifabutină, incluzând neutropenia și uveita. Nu a fost studiată o reducere suplimentară a dozei de rifabutină. Trebuie avut în vedere că este posibil ca o doză de 150 mg de două ori pe săptămână să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, asociindu-se astfel cu riscul de apariție a rezistenței la rifamicină și eșecul tratamentului.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>Medicamente împotriva virusului hepatitic C</b>		
Ledipasvir (90 mg o dată pe zi)/ Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)/ Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/ Cobicistat (150 mg o dată pe zi)/ Emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/Tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) <sup>5</sup>	<p>Ledipasvir: ASC: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 93% C<sub>max</sub>: ↑ 65%</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↑ 47% C<sub>min</sub>: N/C C<sub>max</sub>: ↑ 28%</p> <p>Metabolitul GS-566500 al sofosbuvirului: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: ASC: ↑ 53% C<sub>min</sub>: ↑ 225% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: N/C C<sub>max</sub>: ↔</p>	În cazul administrării concomitente, nu este necesară ajustarea dozei de ledipasvir/sofosbuvir și Genvoya.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)/ Velpatasvir (100 mg o dată pe zi) Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/ Cobicistat (150 mg o dată pe zi)/ Emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/ Tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) <sup>5</sup>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↑ 37% C<sub>min</sub>: N/C C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 58% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 60% C<sub>max</sub>: ↑ 30%</p> <p>Elvitegravir: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 103% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: N/C C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>	În cazul administrării concomitente, nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir/velpatasvir și Genvoya.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg o dată pe zi) <sup>7/</sup> Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/ Cobicistat (150 mg o dată pe zi)/ Emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/ Tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) <sup>5</sup>	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : N/C C <sub>max</sub> : ↑ 27%  Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↑ 43% C <sub>min</sub> : N/C C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔  Voxilaprevir: ASC: ↑ 171% C <sub>min</sub> : ↑ 350% C <sub>max</sub> : ↑ 92%  Elvitegravir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: ASC: ↑ 50% C <sub>min</sub> : ↑ 250% C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : N/C C <sub>max</sub> : ↓ 21%	În cazul administrării concomitente, nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și Genvoya.
<b>Antibiotice macrolide</b>		
Claritromicină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile de claritromicină și/sau cobicistat pot fi modificate în cazul administrării concomitente de Genvoya.	Selectarea dozelor de claritromicină trebuie să se bazeze pe valoarea ClCr a pacientului, luând în considerare efectul cobicistatului asupra valorii ClCr și a valorilor creatininei serice (vezi pct. 4.8).  Pacienți cu o valoare a ClCr mai mare sau egală cu 60 ml/min: Nu este necesară ajustarea dozei de claritromicină.  Pacienți cu o valoare a ClCr cuprinsă între 30 ml și 60 ml: Doza de claritromicină trebuie redusă cu 50%.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
Telitromicină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile de telitromicină și/sau cobicistat pot fi modificate în cazul administrării concomitente de Genvoya.	În cazul administrării concomitente de Genvoya se recomandă monitorizarea clinică.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Carbamazepină (200 mg de două ori pe zi)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	<p>Administrarea concomitentă de carbamazepină, un inductor potent al CYP3A, poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de cobicistat.</p> <p>Elvitegravir: ASC: ↓ 69% C<sub>min</sub>: ↓ 97% C<sub>max</sub>: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: ASC: ↓ 84% C<sub>min</sub>: ↓ 90% C<sub>max</sub>: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepină: ASC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: ↑ 51% C<sub>max</sub>: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepină-10,11-epoxid: ASC: ↓ 35% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 27%</p>	Carbamazepina determină scăderea concentrațiilor plasmatice de elvitegravir și cobicistat, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței. Administrarea concomitentă de Genvoya și carbamazepină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>GLUCOCORTICOIZI</b>		
<b>Corticosteroizi</b>		
Corticosteroizi metabolizați în principal de CYP3A (inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon).	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.</p> <p>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește în condițiile administrării concomitente cu Genvoya, fapt care duce la reducerea concentrațiilor serice ale cortizolului.</p>	<p>Utilizarea concomitentă a Genvoya cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A (de exemplu propionat de fluticazonă sau cu alți corticosteroizi cu administrare inhalatorie sau nazală) poate să crească riscul de apariție a unor efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie a funcției glandelor suprarenale.</p> <p>Nu este recomandată administrarea concomitentă cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscurile, situații în care pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea efectelor corticosteroide sistemice. Trebuie avută în vedere utilizarea altor corticosteroizi, care sunt mai puțin dependenți de metabolizarea prin intermediul CYP3A, de exemplu beclometazona administrată nazal sau inhalator, în special în cazul utilizării de lungă durată.</p> <p>Pentru administrarea concomitentă de corticosteroizi cu administrare cutanată sensibili la inhibarea CYP3A, consultați informațiile privind prescrierea corticosteroizilor pentru afecțiuni sau tipuri de utilizare care sporesc absorbția lor sistemică.</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>MEDICAMENTE sau SUPLEMENTE ORALE CARE CONȚIN CATIONI POLIVALENȚI (de exemplu Mg, Al, Ca, Fe, Zn)</b>		
Suspensie antiacidă conținând magneziu/aluminiu (doză unică de 20 ml)/Elvitegravir (doză unică de 50 mg)/Ritonavir (doză unică de 100 mg)	<p>Elvitegravir (suspensie antiacidă după ± 2 ore): ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir (administrare simultană): ASC: ↓ 45% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p> <p>Concentrațiile plasmatice de elvitegravir sunt mai scăzute în cazul administrării de antiacide, datorită formării de complexe la nivel local în tractul gastro-intestinal, și nu datorită modificărilor pH-ului gastric.</p>	<p>Se recomandă ca între administrarea de Genvoya și administrarea de antiacide, medicamente sau suplimente orale care conțin cationi polivalenți să existe un interval de cel puțin 4 ore.</p> <p>Pentru informații cu privire la alte medicamente utilizate pentru diminuarea acidității (de exemplu antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub> și inhibitori ai pompei de protoni) vezi „Studii efectuate cu alte medicamente”.</p>
Suplimente de calciu sau fier (inclusiv multivitamine) Alte antiacide care conțin cationi Laxative care conțin cationi Sucralfat Medicamente tamponate	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.</p> <p>Concentrațiile plasmatice ale elvitegravirului sunt preconizate a fi mai scăzute în cazul administrării de antiacide, medicamente sau suplimente orale care conțin cationi polivalenți, datorită formării de complexe la nivel local în tractul gastro-intestinal, și nu datorită modificărilor pH-ului gastric.</p>	
<b>ANTIDIABETICE ORALE</b>		
Metformin	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.</p> <p>Cobicistatul inhibă reversibil MATE1, iar concentrațiile de metformin pot crește în cazul administrării concomitente cu Genvoya.</p>	Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților și ajustarea dozelor de metformin la pacienții care iau Genvoya.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC</b>		
Metadonă (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Metadonă: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor de metadonă.
Buprenorfină/Naloxonă (16/4 până la 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Buprenorfină: ASC: ↑ 35% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↔  Naloxonă: ASC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28%  Cobicistat: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor de buprenorfină/naloxonă.



Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>CONTRACEPTIVE ORALE</b>		
Drospirenonă/Etinilestradiol (doză unică de 3 mg/0,02 mg)/ Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Interacțiunea nu a fost studiată împreună cu Genvoya  <i>Preconizat</i> Drospirenonă: ASC: ↑	Concentrațiile plasmatice ale drospirenonei pot crește în cazul administrării concomitente cu produse care conțin cobicistat. Se recomandă monitorizare clinică din cauza potențialului de hiperkaliemie.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg o dată pe zi)/ Etinilestradiol (0,025 mg o dată pe zi)/ Emtricitabină/ Tenofovir alafenamidă (200/25 mg o dată pe zi) <sup>6</sup>	Norelgestromin: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etinilestradiol: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de Genvoya cu un contraceptiv hormonal. Contraceptivul hormonal trebuie să conțină cel puțin 30 μg etinilestradiol și să conțină drospirenonă și norgestimat ca sursă de progestogen sau pacientele trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă alternativă (vezi pct. 4.4 și 4.6).  Nu se cunosc efectele pe termen lung ale creșterii semnificative a expunerii la progesteron.
Norgestimat (0,180/0,215 mg o dată pe zi)/Etinilestradiol (0,025 mg o dată pe zi)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi) <sup>4</sup>	Norgestimat: ASC: ↑ 126% C <sub>min</sub> : ↑ 167% C <sub>max</sub> : ↑ 108%  Etinilestradiol: ASC: ↓ 25% C <sub>min</sub> : ↓ 44% C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>ANTIARITMICE</b>		
Digoxină (în doză unică de 0,5 mg)/Cobicistat (în doze multiple de 150 mg)	Digoxină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41%	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor de digoxină atunci când aceasta se administrează concomitent cu Genvoya.
Disopiramidă Flecainidă Lidocaină sistemică Mexiletină Propafenonă	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile acestor medicamente antiaritmice pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție; se recomandă monitorizarea clinică în timpul administrării concomitente cu Genvoya.
<b>ANTIHIPERTENSIVE</b>		
Metoprolol Timolol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile de beta-blocante pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă monitorizarea clinică și poate fi necesară reducerea dozei în cazul administrării acestor medicamente concomitent cu Genvoya.

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya</b>
Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile de blocante ale canalelor de calciu pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse în cazul administrării acestor medicamente concomitent cu Genvoya.
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR PENTRU ENDOTELINĂ</b>		
Bosentan	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina scăderea expunerilor la elvitegravir și/sau cobicistat, pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței.	Poate fi luată în considerare administrarea altor antagoniști ai receptorilor pentru endotelină.
<b>ANTICOAGULANTE</b>		
Dabigatran	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de dabigatran, cu efecte similare celor observate în asociere cu alți inhibitori puternici ai gp-P.	Administrarea concomitentă de Genvoya și dabigatran este contraindicată.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale anticoagulantelor orale directe, ceea ce poate determina un risc hemoragic crescut.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de apixaban, rivaroxaban sau edoxaban cu Genvoya.
Warfarină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile de warfarină pot fi afectate în cazul administrării concomitente de Genvoya.	Se recomandă monitorizarea valorilor raportului normalizat internațional (INR) în cazul administrării concomitente de Genvoya. Monitorizarea valorilor INR trebuie să continue în primele săptămâni după încetarea tratamentului cu Genvoya.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>ANTIAGREGANTE PLACHETARE</b>		
Clopidogrel	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.</p> <p>Administrarea concomitentă a clopidogrelului cu cobicistat este preconizată să scadă concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ al clopidogrelului, ceea ce poate reduce activitatea antiagregantă a clopidogrelului.</p>	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Genvoya și clopidogrel.
Prasugrel	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.</p> <p>Nu este preconizat ca Genvoya să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ al prasugrelului.</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de prasugrel.
<b>BETA-AGONIȘTI ADMINISTRĂȚI PE CALE INHALATORIE</b>		
Salmeterol	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.</p> <p>Administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de salmeterol, care se asociază cu posibilitatea de apariție a unor reacții adverse grave sau care pun viața în pericol.</p>	Nu se recomandă administrarea concomitentă de salmeterol și Genvoya.
<b>INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI</b>		
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	<p>Elvitegravir: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rosuvastatină: ASC: ↑ 38% C<sub>min</sub>: Nu este cazul C<sub>max</sub>: ↑ 89%</p>	Concentrațiile de rosuvastatină cresc temporar în cazul administrării împreună cu elvitegravir și cobicistat. Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul administrării concomitente de rosuvastatină și Genvoya.
Atorvastatină (doză unică de 10 mg)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)/Emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/Tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi)	<p>Atorvastatină: ASC: ↑ 160% C<sub>min</sub>: N/C C<sub>max</sub>: ↑ 132%</p> <p>Elvitegravir: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Concentrațiile de atorvastatină cresc în cazul administrării concomitente cu elvitegravir și cobicistat. Începeți cu cea mai mică doză posibilă de atorvastatină și mențineți o monitorizare atentă după administrarea concomitentă cu Genvoya.

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya</b>
Pitavastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile de pitavastatină pot crește în cazul administrării concomitente de elvitegravir și cobicistat.	Administrarea de Genvoya concomitent cu pitavastatină trebuie făcută cu precauție.
Pravastatină Fluvastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Se anticipează creșterea temporară a concentrațiilor acestor inhibitori ai HMG Co-A reductazei în cazul administrării concomitente de elvitegravir și cobicistat.	Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul administrării concomitente de Genvoya.
Lovastatină Simvastatină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.	Administrarea de Genvoya concomitent cu lovastatină și simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>MEDICAMENTE MODIFICATOARE ALE CONCENTRAȚIILOR DE LIPIDE</b>		
Lomitapidă	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Lomitapida depinde într-un grad foarte ridicat de CYP3A pentru metabolizarea sa, iar administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de lomitapidă și potențial de creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de transaminaze.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu lomitapidă (vezi pct. 4.3).
<b>INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI DE TIP 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Inhibitorii de PDE-5 sunt metabolizați în principal de CYP3A. Administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de sildenafil și tadalafil, ceea ce poate conduce la apariția de reacții adverse asociate inhibitorilor de PDE-5.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Genvoya și sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.  Trebuie luate precauții, incluzând luarea în considerare a reducerii dozelor, în cazul administrării concomitente de Genvoya și tadalafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.  Pentru tratamentul disfuncției erectile, se recomandă administrarea unei doze unice de sildenafil de maximum 25 mg în interval de 48 ore, de vardenafil de maximum 2,5 mg în interval de 72 ore sau de tadalafil de maximum 10 mg în interval de 72 ore, concomitent cu Genvoya.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>ANTIDEPRESIVE</b>		
Sertralină (doză unică de 50 mg)/ Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/ Cobicistat (150 mg o dată pe zi)/ Emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/ Tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) <sup>5</sup>	Elvitegravir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sertralină: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Concentrațiile de sertralină nu sunt afectate în cazul administrării concomitente de Genvoya. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente.
Antidepresive triciclice (ADT) Trazodonă Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) Escitalopram	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile de medicamente antidepresive pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă titrarea cu atenție a dozelor de antidepresive și monitorizarea răspunsului la acestea.
<b>IMUNOSUPRESIVE</b>		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.  Concentrațiile acestor medicamente imunosupresive pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	În cazul administrării concomitente de Genvoya se recomandă monitorizarea terapiei.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă de Genvoya
<b>SEDATIVE/HIPNOTICE</b>		
Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.</p> <p>Triazolamul este metabolizat în principal de CYP3A. Administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestui medicament, care se asociază cu posibilitatea apariției de reacții adverse grave sau care pun viața în pericol.</p> <p>Concentrațiile altor benzodiazepine, inclusiv diazepam, pot fi crescute în cazul administrării cu Genvoya.</p> <p>Pe baza căilor de eliminare nemediate de CYP pentru lorazepam, nu se preconizează efecte asupra concentrațiilor plasmatice în cazul administrării concomitente de Genvoya.</p>	Este contraindicată administrarea concomitentă de Genvoya și triazolam (vezi pct. 4.3). În cazul administrării altor sedative/hipnotice, poate fi necesară reducerea dozelor și se recomandă monitorizarea concentrațiilor.
<p>Midazolam administrat pe cale orală (2,5 mg în doză unică)/Tenofovir alafenamidă (25 mg o dată pe zi)</p> <p>Midazolam administrat pe cale intravenoasă (1 mg în doză unică)/Tenofovir alafenamidă (25 mg o dată pe zi)</p>	<p>Midazolam: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Midazolamul este metabolizat în principal de CYP3A. Din cauza prezenței cobicistatului, administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestui medicament, care se asociază cu posibilitatea apariției de reacții adverse grave sau care pun viața în pericol.</p>	Este contraindicată administrarea concomitentă de Genvoya și midazolam administrat pe cale orală (vezi pct. 4.3).
<b>ANTIGUTOASE</b>		
Colchicină	<p>Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre componentele Genvoya.</p> <p>Administrarea concomitentă cu Genvoya poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestui medicament.</p>	Pot fi necesare reduceri ale dozelor de colchicină. Genvoya nu trebuie administrat concomitent cu colchicină la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

N/C = nu este cazul

ACOD = anticoagulant oral direct

1 Când sunt disponibile date provenite din studii privind interacțiunile dintre medicamente.

2 Aceste studii au fost efectuate cu elvitegravir potențat cu ritonavir.

3 Acestea sunt medicamente aparținând aceleiași clase, pentru care se anticipează interacțiuni similare.

4 Acest studiu a fost efectuat cu elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.

5 Acest studiu a fost efectuat cu Genvoya.

6 Acest studiu a fost efectuat cu emtricitabină/tenofovir alafenamidă.

7 Acest studiu a fost efectuat cu voxilaprevir suplimentar de 100 mg pentru a obține expunerile de voxilaprevir așteptate în cazul pacienților infectați cu VHC.

### Studii efectuate cu alte medicamente

Pe baza studiilor privind interacțiunile între medicamente, efectuate cu Genvoya sau cu componentele Genvoya, nu s-au observat și nu se anticipează interacțiuni semnificative între medicamente din punct de vedere clinic, între componentele Genvoya și următoarele medicamente: entecavir, famciclovir, ribavirină, famotidină și omeprazol.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Administrarea Genvoya trebuie însoțită de utilizarea de măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate efectuate cu Genvoya sau cu componentele acestuia la femeile gravide. Datele provenite din utilizarea Genvoya la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Totuși, conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini expuse) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetale/neo-natale asociate cu administrarea de emtricitabină.

Studiile la animale nu au evidențiat existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte ale elvitegravirului, cobicistatului sau emtricitabinei, administrate separat, asupra parametrilor care evaluează fertilitatea, gestația, dezvoltarea fetală, nașterea sau dezvoltarea post-natală. Studiile efectuate cu tenofovir alafenamidă la animale nu au evidențiat existența unor efecte dăunătoare ale tenofovir alafenamidei asupra parametrilor care evaluează fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu cobicistat și elvitegravir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină a demonstrat că duce la expuneri mai mici la elvitegravir (vezi pct. 5.2). Concentrațiile de cobicistat se diminuează și este posibil să nu se obțină o stimulare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la elvitegravir poate duce la eșec virusologic și la un risc crescut de transmitere a infecției HIV de la mamă la copil. Prin urmare, nu trebuie inițiat tratamentul cu Genvoya în timpul sarcinii, iar femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu Genvoya trebuie trecute la o schemă de tratament alternativ (vezi pct. 4.4).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă elvitegravirul, cobicistatul sau tenofovir alafenamida se excretă în laptele uman. Emtricitabina se excretă în laptele uman. În studiile la animale s-a demonstrat că elvitegravirul, cobicistatul și tenofovirul se excretă în lapte.

Există informații insuficiente cu privire la efectele elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei și tenofovirului asupra nou-născuților/sugarilor. Ca urmare, Genvoya nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

## Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea provenite din utilizarea Genvoya la om. În studiile la animale, nu au existat efecte ale elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei și tenofovirului alafenamidei asupra parametrilor care evaluează împerecherea sau fertilitatea (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Genvoya poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu Genvoya.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele privind siguranța, provenite din toate studiile de fază 2 și 3 cu Genvoya, precum și pe experiența ulterioară punerii pe piață. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice până la 144 săptămâni au fost greața (11%), diareea (7%) și cefaleea (6%).

#### Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din Tabelul 2 sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) și mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ).

**Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse**

<b>Frecvență</b>	<b>Reacția adversă</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Mai puțin frecvente:	anemie <sup>1</sup>
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente:	vise anormale
Mai puțin frecvente:	gânduri suicidare și tentativă de suicid (la pacienții cu un istoric preexistent de depresie sau afecțiuni psihiatrice), depresie <sup>2</sup>
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente:	cefalee, amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente:	greață
Frecvente:	diaree, vărsături, durere abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente:	dispepsie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente:	erupție cutanată tranzitorie
Mai puțin frecvente:	angioedem <sup>3,4</sup> , prurit, urticarie <sup>4</sup>
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente:	oboseală

1 Această reacție adversă nu a fost observată în studiile clinice de fază 3 efectuate cu Genvoya, dar a fost raportată în studiile clinice sau ulterior punerii pe piață a emtricitabinei, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

2 Această reacție adversă nu a fost observată în studiile clinice de fază 3 efectuate cu Genvoya, dar a fost raportată în studiile clinice cu elvitegravir, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

3 Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentelor care conțin emtricitabină.

4 Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentelor care conțin tenofovir alafenamidă.



## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, ale concentrațiilor lipidelor plasmatiche și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

### *Sindromul reactivării imune*

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); totuși, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

### *Osteonecroză*

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc general recunoscuți, cu boală HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Nu se cunoaște frecvența acestor cazuri (vezi pct. 4.4).

### *Modificări ale valorilor creatininei serice*

Cobicistatul determină creșterea valorilor creatininei serice din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei, fără afectarea funcției glomerulare renale. În studiile clinice efectuate cu Genvoya, au apărut creșteri ale valorilor creatininei serice până în săptămâna 2 de tratament, care au rămas stabile până în săptămâna 144. După 144 săptămâni de tratament, la pacienții netratați anterior s-a observat o modificare medie față de valorile inițiale, de  $0,04 \pm 0,12$  mg/dl ( $3,5 \pm 10,6$  μmol/l). Creșterile medii față de valorile inițiale în grupul de tratament cu Genvoya au fost mai mici decât cele din grupul de tratament cu elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabină 200 mg/tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) în săptămâna 144 (diferența -0,04,  $p < 0,001$ ).

### *Modificări ale analizelor de laborator ale lipidelor*

În studiile efectuate la pacienți netratați anterior, s-au observat creșteri față de momentul inițial în ambele grupuri de tratament, ale următorilor parametri lipidici, în condiții de repaus alimentar: colesterol total, colesterol direct cu lipoproteine cu densitate mică (LDL) și lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride la săptămâna 144. Creșterea mediană față de momentul inițial pentru parametrii respectivi a fost mai mare în grupul de tratament cu Genvoya comparativ cu grupul de tratament cu E/C/F/TDF la săptămâna 144 ( $p < 0,001$  pentru diferența dintre grupurile de tratament pentru colesterolul total, colesterolul direct LDL și HDL și trigliceride, în condiții de repaus alimentar). Modificarea mediană (Q1, Q3) față de momentul inițial a raportului dintre colesterolul total și colesterolul HDL la săptămâna 144 a fost de 0,2 (-0,3, 0,7) în grupul de tratament cu Genvoya și de 0,1 (-0,4, 0,6) în grupul de tratament cu E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  pentru diferența dintre grupurile de tratament).

## Copii și adolescenți

Siguranța Genvoya la pacienți adolescenți infectați cu HIV-1 cu vârsta între 12 și < 18 ani, cu o greutate  $\geq 35$  kg ( $n=100$ ), la copii cu vârsta între 7 și < 12 ani, cu o greutate  $>25$  kg ( $n=52$ ) și la copii cu vârsta între 3 și 9 ani, cu o greutate  $\geq 14$  până la < 25 kg ( $n = 27$ ) a fost evaluată până în săptămâna 48. Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu Genvoya a fost similar cu cel pentru adulți. După 48 de săptămâni de tratament cu Genvoya, reducerile DMO la nivelul coloanei vertebrale și ÎCÎC  $\geq 4\%$  au fost raportate la 2,1% (1/47) și 0,0% dintre adolescenți, la 12,2% (6/49) și 3,9% (2/51) dintre copiii cu vârsta între 7 și < 12 ani, cu o greutate de cel puțin 25 kg, și la 3,7% (1/27) și 0,0% dintre copiii cu vârsta minimă de 3 ani și cu o greutate între 14 kg, cel puțin, și respectiv < 25kg.

## Alte grupe speciale de pacienți

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Siguranța Genvoya la 248 pacienți infectați cu HIV-1, care fie erau netratați anterior (n = 6), fie prezentau supresie virală (n = 242), cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata de filtrare glomerulară estimată prin metoda Cockcroft-Gault) [RFG<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) a fost evaluată până în săptămâna 144 în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-0112). Profilul de siguranță al Genvoya la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată a fost similar cu cel pentru pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 5.1).

Siguranța Genvoya a fost evaluată până la 48 săptămâni, într-un studiu clinic cu un singur braț, în regim deschis (GS-US-292-1825), la 55 pacienți infectați cu HIV-1, cu supresie virală, cu boală renală în stadiu terminal (RFG<sub>CG</sub> < 15 ml/min), care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă. Nu au fost identificate probleme noi de siguranță la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă cărora li s-a administrat Genvoya (vezi pct. 5.2).

### *Pacienți infectați concomitent cu HIV și VHB*

Siguranța Genvoya a fost evaluată la 72 de pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB cărora li se administra tratament pentru HIV în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-1249), până în săptămâna 48, în care pacienților le-a fost schimbat regimul antiretroviral (care includea tenofovir disoproxil pentru 69 din 72 de pacienți) cu Genvoya. Pe baza acestor date limitate, profilul de siguranță al Genvoya la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV/VHB -a fost similar cu cel pentru pacienții cu monoinfecție cu HIV-1.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8). Tratamentul supradozajului cu Genvoya constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

Deoarece elvitegravirul și cobicistatul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatică, este puțin probabil să fie eliminate în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală. Emtricitabina poate fi eliminată prin hemodializă, care elimină aproximativ 30% din doza de emtricitabină într-o ședință de dializă cu durată de 3 ore, începând de la 1,5 ore de la administrarea dozei de emtricitabină. Tenofovirul este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extragere de aproximativ 54%. Nu se știe dacă emtricitabina sau tenofovirul pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR18.

#### Mecanism de acțiune

Elvitegravirul este un inhibitor al transferului catenar mediat de integraza (ITCI) HIV-1. Integraza este o enzimă codificată de HIV-1 necesară pentru replicarea virală. Inhibarea integrazei împiedică

integrarea acidului dezoxiribonucleic (ADN-ului) HIV-1 în ADN-ul genomic al celulei gazdă, blocând formarea provirusului HIV-1 și propagarea infecției virale.

Cobicistatul este un inhibitor selectiv al enzimelor subfamiliei CYP3A a citocromului P450 (CYP); cobicistatul inhibă mecanismul de acțiune al acestor enzime. Inhibarea de către cobicistat a metabolismului mediat de CYP3A amplifică expunerea sistemică la medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A, cum ar fi elvitegravirul; biodisponibilitatea unor asemenea medicamente este limitată, iar timpul de înjumătățire este redus datorită metabolizării mediate de CYP3A.

Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic al reverstranscriptazei (INRT) și un analog nucleozidic al 2'-deozicitidinei. Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat. Emtricitabina trifosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul reverstranscriptazei HIV (RT), care determină întreruperea lanțului de ADN. Emtricitabina manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și a VHB.

Tenofovir alafenamida este un inhibitor nucleotidic al reverstranscriptazei (INRT) și un promedicament fosfonoamidat al tenofovirului (analog 2'-deoxiadenozin monofosfat). Tenofovir alafenamida pătrunde în celule și din cauza stabilității plasmatice crescute și a activării intracelulare prin hidroliza prin intermediul catepsinei A, tenofovir alafenamida este mai eficientă decât tenofovir disoproxilul în concentrarea tenofovirului în celulele mononucleare din sângele periferic (CMSP) (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) și macrofage. Tenofovirul intracelular este ulterior fosforilat în metabolitul tenofovir difosfat, activ din punct de vedere farmacologic. Tenofovirul difosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul RT HIV, care determină întreruperea lanțului de ADN. Tenofovirul manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și a VHB.

#### Activitate antivirală *in vitro*

Elvitegravirul, emtricitabina și tenofovir alafenamida au demonstrat activitate antivirală sinergică la nivelul culturilor de celule. Activitatea sinergică antivirală a elvitegravirului, emtricitabinei și tenofovir alafenamidei a fost menținută în cazul testării în prezența cobicistatului.

Activitatea antivirală a elvitegravirului împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe celule limfoblastoide, pe monocite/macrofage și pe limfocite din sângele periferic; valorile concentrației eficiente 50% (CE<sub>50</sub>) au fost cuprinse între 0,02 și 1,7 nM. În culturi de celule, elvitegravirul a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F, G și O ale HIV-1 (valori ale CE<sub>50</sub> cuprinse între 0,1 și 1,3 nM) și activitate împotriva HIV-2 (CE<sub>50</sub> de 0,53 nM).

Cobicistatul nu prezintă activitate antivirală detectabilă împotriva HIV-1 și nu antagonizează efectele antivirale ale elvitegravirului, emtricitabinei sau tenofovirului.

Activitatea antivirală a emtricitabinei împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe linia de celule MAGI CCR5 și pe CMSP. Valorile CE<sub>50</sub> pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,0013 și 0,64 μM. În culturi de celule, emtricitabina a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE<sub>50</sub> cuprinse între 0,007 și 0,075 μM) și a demonstrat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE<sub>50</sub> cuprinse între 0,007 și 1,5 μM).

Activitatea antivirală a tenofovir alafenamidei împotriva tulpinilor de HIV-1, subtipul B, de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe CMSP, pe monocite/macrofage primare și pe limfocite T CD4<sup>+</sup>. Valorile CE<sub>50</sub> pentru tenofovir alafenamidă au fost cuprinse între 2,0 și 14,7 nM. În culturi de celule, tenofovir alafenamida a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupărilor (M, N și O), inclusiv subtipurile A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE<sub>50</sub> cuprinse între 0,10 și 12,0 nM) și a manifestat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE<sub>50</sub> cuprinse între 0,91 și 2,63 nM).

## Rezistența

### *In vitro*

Sensibilitatea redusă la elvitegravir se asociază cel mai frecvent cu mutațiile primare T66I, E92Q și Q148R la nivelul integrazei. Alte mutații la nivelul integrazei observate în urma selecției pe culturi de celule au inclus H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q și R263K. HIV-1 împreună cu substituțiile T66A/K, Q148H/K și N155H selectate de raltegravir a demonstrat rezistență încrucișată la elvitegravir.

Nu s-a demonstrat apariția niciunui fel de rezistență *in vitro* la cobicistat, datorită absenței activității antivirale a acestuia.

Sensibilitatea redusă la emtricitabină este asociată cu mutațiile M184V/I la nivelul RT HIV-1.

Tulpinile HIV-1 izolate, cu sensibilitate redusă la tenofovir alafenamidă exprimă o mutație K65R la nivelul RT HIV-1; în plus, s-a observat tranzitoriu o mutație K70E la nivelul RT HIV-1. Tulpinile HIV-1 cu mutația K65R manifestă o scădere de proporții reduse a sensibilității la abacavir, emtricitabină, tenofovir și lamivudină.

### *La pacienți netratați anterior*

Într-o analiză a datelor cumulate, genotiparea a fost efectuată pe tulpinile HIV-1 izolate din plasmă, de la pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, cărora li s-a administrat Genvoya în studiile de fază 3 GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 cu ARN HIV-1  $\geq 400$  copii/ml în momentul eșecului virusologic confirmat, la săptămâna 144 sau la întreruperea tratamentului în perioada inițială. Până în săptămâna 144, s-a observat apariția uneia sau a mai multor mutații asociate cu rezistența la elvitegravir, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă la tulpinile HIV-1 izolate de la 12 din 22 pacienți cu date genotipice evaluabile provenite de la tulpini izolate la inițierea studiului și în caz de eșec al tratamentului cu Genvoya (12 din 866 pacienți [1,4%]), puse în corespondență, comparativ cu 12 din 20 tulpini izolate provenite de la pacienți cu date genotipice evaluabile din grupul de tratament cu E/C/F/TDF (12 din 867 pacienți [1,4%]). Din tulpinile HIV-1 izolate de la 12 pacienți cu apariție a rezistenței din grupul de tratament cu Genvoya, mutațiile care au apărut au fost M184V/I ( $n = 11$ ) și K65R/N ( $n = 2$ ) la nivelul RT și T66T/A/I/V ( $n = 2$ ), E92Q ( $n = 4$ ), Q148Q/R ( $n = 1$ ) și N155H ( $n = 2$ ) la nivelul integrazei. Din tulpinile HIV-1 izolate de la 12 pacienți cu apariție a rezistenței din grupul de tratament cu E/C/F/TDF, mutațiile care au apărut au fost M184V/I ( $n = 9$ ), K65R/N ( $n = 4$ ) și L210W ( $n = 1$ ) la nivelul RT și E92Q/V ( $n = 4$ ) și Q148R ( $n = 2$ ) și N155H/S ( $n = 3$ ) la nivelul integrazei. Majoritatea tulpinilor HIV-1 izolate de la pacienți din ambele grupuri de tratament, la care au apărut mutații asociate cu rezistența la elvitegravir, au dezvoltat mutații asociate cu rezistența atât la emtricitabină, cât și la elvitegravir.

În analizele fenotipice ale tulpinilor de la pacienți din populația la care s-a efectuat analiza finală a rezistenței, 7 din 22 pacienți (32%) prezentau tulpini HIV-1 izolate cu sensibilitate redusă la elvitegravir în grupul de tratament cu Genvoya, comparativ cu tulpinile HIV-1 izolate de la 7 din 20 pacienți (35%) din grupul de tratament cu E/C/F/TDF, tulpinile HIV-1 izolate de la 8 pacienți (36%) prezentau sensibilitate redusă la emtricitabină în grupul de tratament cu Genvoya, comparativ cu tulpinile HIV-1 izolate de la 7 pacienți (35%) din grupul de tratament cu E/C/F/TDF. Un pacient din grupul de tratament cu Genvoya (1 din 22 [4,5%]) și 2 pacienți din grupul de tratament cu E/C/F/TDF (2 din 20 [10%]) prezenta sensibilitate redusă la tenofovir.

### *La pacienți cu supresie virală*

Au fost identificați trei pacienți la care a apărut rezistența HIV-1 la Genvoya (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) până în săptămâna 96 în cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți cu supresie virală, la care s-a efectuat conversia de la o schemă de tratament conținând emtricitabină/tenofovir disoproxil și un al treilea medicament (GS-US-292-0109,  $n = 959$ ).

#### *La pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB*

Într-un studiu clinic asupra pacienților cu supresie virologică HIV, infectați concomitent cu hepatita B cronică, care au primit Genvoya timp de 48 de săptămâni (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienți s-au calificat pentru analiza rezistenței. La acești 2 pacienți nu a fost identificată nicio substituție de aminoacizi asociată cu rezistența la vreuna dintre componentele Genvoya în HIV-1 sau VHB.

#### *Rezistența încrucișată la pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior sau cu supresie virală*

Virusurile rezistente la elvitegravir au demonstrat grade variate de rezistență încrucișată la ITCI raltegravir, în funcție de tipul și numărul mutațiilor. Virusurile care exprimă mutațiile T66I/A păstrează sensibilitatea la raltegravir, însă majoritatea celorlalte tipuri au demonstrat sensibilitate redusă la raltegravir. Virusurile care exprimă mutații asociate cu rezistența la elvitegravir sau raltegravir păstrează sensibilitatea la dolutegravir.

Virusurile rezistente la emtricitabină, care prezintă substituția M184V/I, au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină.

Mutațiile K65R și K70E determină sensibilitate redusă la abacavir, didanozină, lamivudină, emtricitabină și tenofovir, dar păstrează sensibilitatea la zidovudină.

#### Date clinice

##### *Pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior*

În studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie Genvoya (n = 866) o dată pe zi, fie elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabină 200 mg/tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) o dată pe zi. Vârsta medie a pacienților era de 36 ani (interval 18-76), 85% erau bărbați, 57% erau de rasă caucaziană, 25% erau de rasă neagră, iar 10% erau asiatici. Nouăsprezece procente dintre pacienți au fost identificați ca hispanici/latino. Valoarea medie inițială a ARN HIV-1 era de 4,5 log<sub>10</sub> copii/ml (interval 1,3-7,0), iar 23% prezentau încărcături virale la momentul inițial > 100000 copii/ml. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 427 celule/mm<sup>3</sup> (interval 0-1360), iar 13% dintre pacienți aveau un număr de celule CD4+ < 200 celule/mm<sup>3</sup>.

Genvoya a demonstrat o superioritate statistică cu privire la atingerea valorii ARN HIV-1 < 50 copii/ml comparativ cu E/C/F/TDF în săptămâna 144. Diferența procentuală a fost de 4,2% (ÎI 95%: 0,6% până la 7,8%). Rezultatele cumulate ale tratamentului până la 48 și 144 săptămâni sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabelul 3: Rezultatele cumulate privind răspunsul virusologic din studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 la săptămâna 48 și 144<sup>a,b</sup>**

	Săptămâna 48		Săptămâna 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>ARN HIV-1 &lt; 50 copii/ml</b>	92%	90%	84%	80%
Diferența între tratamente	2,0% (ÎI 95%: -0,7% până la 4,7%)		4,2% (ÎI 95%: 0,6% până la 7,8%)	
<b>ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml<sup>c</sup></b>	4%	4%	5%	4%
<b>Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144</b>	4%	6%	11%	16%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului <sup>d</sup>	1%	2%	1%	3%

	Săptămâna 48		Săptămâna 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml <sup>e</sup>	2%	4%	9%	11%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	1%	< 1%	1%	1%
<b>Proporția (%) de pacienți cu ARN HIV-1 &lt; 50 copii/ml în funcție de subgrup</b>				
Vârsta				
< 50 ani	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 ani	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sex				
Masculin	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Feminin	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rasă				
Neagră	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Alta în afară de neagră	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Încărcătură virală inițială				
< 100000 copii/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100000 copii/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Numărul de celule CD4+ la momentul inițial				
< 200 celule/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 celule/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
<b>ARN HIV-1 &lt; 20 copii/ml</b>	<b>84,4%</b>	<b>84,0%</b>	<b>81,1%</b>	<b>75,8%</b>
Diferența între tratamente	0,4% (II 95%: -3,0% până la 3,8%)		5,4% (II 95%: 1,5% până la 9,2%)	

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil

- Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 294 și ziua 377 (inclusiv); intervalul de evaluare pentru săptămâna 144 a fost cuprins între ziua 966 și ziua 1049 (inclusiv).
- În ambele studii, pacienții au fost stratificați în funcție de valoarea inițială a ARN HIV-1 ( $\leq 100000$  copii/ml,  $> 100000$  copii/ml până la  $\leq 400000$  copii/ml, sau  $> 400000$  copii/ml), de numărul de celule CD4+ ( $< 50$  celule/ $\mu$ l,  $50-199$  celule/ $\mu$ l, sau  $\geq 200$  celule/ $\mu$ l), și în funcție de regiune (SUA sau din afara SUA).
- A inclus pacienții care au avut  $\geq 50$  copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii au avut o încărcătură virală  $\geq 50$  copii/ml.
- Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.
- Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

Creșterea medie de la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 230 celule/mm<sup>3</sup> la pacienții tratați cu Genvoya și 211 celule/mm<sup>3</sup> la pacienții tratați cu E/C/F/TDF (P = 0,024) la săptămâna 48 și de 326 celule/mm<sup>3</sup> la pacienții tratați cu Genvoya și 305 celule/mm<sup>3</sup> la pacienții tratați cu E/C/F/TDF (p = 0,06) la săptămâna 144.

#### *Pacienți infectați cu HIV-1, cu supresie virală*

În Studiul GS-US-292-0109, eficacitatea și siguranța conversiei fie de la efavirenz (EFV)/emtricitabină (FTC)/tenofovir disoproxil, FTC/tenofovir disoproxil plus atazanavir (potențat cu cobicistat sau ritonavir), fie de la E/C/F/TDF, la Genvoya, au fost evaluate în cadrul unui studiu

randomizat, în regim deschis, efectuat la adulți infectați cu HIV-1, cu supresie virală (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) (n = 1436). Pacienții trebuiau să prezinte supresie virală stabilă (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) cu schema de tratament inițială timp de cel puțin 6 luni și să prezinte HIV-1 fără mutații asociate cu rezistența la oricare dintre componentele Genvoya înainte de intrarea în studiu. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1, fie pentru a se efectua conversia la Genvoya la momentul inițial (n = 959), fie pentru a rămâne la schema de tratament antiretroviral inițială (n = 477). Vârsta medie a pacienților era de 41 ani (interval 21-77), 89% erau bărbați, 67% erau de rasă caucaziană și 19% erau de rasă neagră. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 697 celule/mm<sup>3</sup> (interval 79-1951). Pacienții au fost stratificați în funcție de schema de tratament anterioară. La selectare, la 42% dintre pacienți s-a administrat FTC/tenofovir disoproxil plus atazanavir (potențat cu cobicistat sau ritonavir), la 32% s-a administrat E/C/F/TDF, iar la 26% dintre pacienți s-a administrat EFV/FTC/tenofovir disoproxil.

Conversia de la o schemă de tratament pe bază de tenofovir disoproxil la Genvoya a prezentat superioritate din punct de vedere al valorii ARN HIV-1 < 50 copii/ml comparativ cu menținerea schemei de tratament inițiale (Tabelul 4).

**Tabelul 4: Rezultatele privind răspunsul virusologic din Studiul GS-US-292-0109 la săptămânile 48<sup>a</sup> și 96<sup>b</sup>**

	Săptămâna 48		Săptămâna 96	
	Genvoya (n = 959)	Schema de tratament inițială (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Schema de tratament inițială (n = 477)
<b>ARN HIV-1 &lt; 50 copii/ml</b>	97%	93%	93%	89%
Diferența între tratamente	4,1% (II 95%: 1,6% până la 6,7%, p < 0,001 <sup>c</sup> )		3,7% (II 95%: 0,4% până la 7,0%, p < 0,017 <sup>c</sup> )	
<b>ARN HIV-1 &lt; 50 copii/ml<sup>d</sup></b>	1%	1%	2%	2%
<b>Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48/săptămâna 96</b>	2%	6%	5%	9%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului <sup>e</sup>	1%	1%	1%	3%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml <sup>f</sup>	1%	4%	3%	6%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	0%	< 1%	1%	< 1%
<b>Proportia (%) de pacienți cu ARN HIV-1 &lt; 50 copii/ml în funcție de schema de tratament anterioară</b>				
EFV/FTC/tenofovir disoproxil	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofovir disoproxil plus atazanavir potențat	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabină; E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil

a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 294 și ziua 377 (inclusiv).

b Intervalul de evaluare pentru săptămâna 96 a fost cuprins între ziua 630 și ziua 713 (inclusiv).

- c Valoarea p pentru testul de superioritate de comparare a procentelor de succes virusologic a provenit de la testul CMH stratificat în funcție de schema de tratament anterioară (EFV/FTC/tenofovir disoproxil, FTC/tenofovir disoproxil plus atazanavir potențat, sau E/C/F/TDF).
- d A inclus pacienții care au avut  $\geq 50$  copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau săptămâna 96, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii aveau o încărcătură virală  $\geq 50$  copii/ml.
- e Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.
- f Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

#### *Pacienți infectați cu HIV-1, cu insuficiență renală ușoară până la moderată*

În Studiul GS-US-292-0112, eficacitatea și siguranța Genvoya au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic, în regim deschis, efectuat la 242 pacienți infectați cu HIV-1, cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG<sub>CC</sub>: 30-69 ml/min). Pacienții prezentau supresie virală (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) timp de cel puțin 6 luni înainte de efectuarea conversiei la Genvoya. Vârsta medie era de 58 ani (interval 24-82), 63 pacienți (26%) având vârsta  $\geq 65$  ani. Șaptezeci și nouă la sută dintre pacienți erau bărbați, 63% erau de rasă caucaziană, 18% erau de rasă neagră și 14% erau asiatici. Treisprezece procente dintre pacienți au fost identificați ca hispanici/latino. La momentul inițial, 80 pacienți (33%) prezentau RFG<sub>CC</sub> < 50 ml/min, iar 162 pacienți prezentau RFG<sub>CC</sub>  $\geq 50$  ml/min. La momentul inițial, RFG<sub>CC</sub> mediană era de 56 ml/min. Numărul mediu de celule CD4<sup>+</sup> la momentul inițial era de 664 celule/mm<sup>3</sup> (interval 126-1813).

În săptămâna 144, la 83,1% dintre pacienți (197/237 pacienți) s-a menținut ARN HIV-1 < 50 copii/ml după efectuarea conversiei la Genvoya.

În studiul GS-US-292-1825, eficacitatea și siguranța Genvoya au fost evaluate într-un studiu clinic cu un singur braț, în regim deschis, la 55 adulți infectați cu HIV-1, cu boală renală în stadiu terminal (RFG<sub>CC</sub> < 15 ml/min), care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă timp de cel puțin 6 luni înainte de conversia la terapia cu Genvoya. Pacienții au prezentat supresie virală (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) timp de cel puțin 6 luni înainte de conversia la terapia cu Genvoya.

Vârsta medie a fost de 48 ani (interval 23-64). Șaptezeci și șase la sută dintre participanți au fost bărbați, 82% au fost de rasă neagră și 18% au fost caucazieni. Cincisprezece la sută dintre pacienți s-au identificat ca hispanici/latino-americieni. Numărul mediu al celulelor CD4<sup>+</sup> la momentul inițial a fost de 545 celule/mm<sup>3</sup> (interval 205-1473). În săptămâna 48, 81,8% (45/55 pacienți) au menținut ARN HIV-1 < 50 copii/ml după conversia la terapia cu Genvoya. Nu au existat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale analizelor de laborator privind lipidele în condiții de repaus alimentar la pacienții care au efectuat conversia la terapia cu Genvoya.

#### *Pacienți infectați concomitent cu HIV și VHB*

În Studiul în regim deschis GS-US-292-1249 asupra pacienților adulți infectați concomitent cu HIV-1 și hepatita B cronică, au fost evaluate eficiența și siguranța Genvoya. Șaizeci și nouă din cei 72 de pacienți erau dinainte pe terapie antiretrovirală cu tenofovir disoproxil. La începutul tratamentului cu Genvoya, cei 72 de pacienți au fost supuși unei supresii HIV (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) timp de cel puțin 6 luni cu sau fără supresie de ADN VHB și aveau funcția renală compensată. Pacienții aveau vârsta medie de 50 de ani (interval: 28-67), 92% erau de sex masculin, 69% erau caucazieni, 18% erau de rasă neagră, iar 10% erau asiatici. Numărul mediu de celule CD4<sup>+</sup> la momentul inițial era de 636 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 263-1498). Optzeci și șase la sută dintre pacienți (62/72) au fost supuși unei supresii VHB (ADN VHB < 29 IU/mL) și 42% (30/72) au avut un rezultat AgHBe pozitiv la momentul inițial.

Dintre pacienții cu rezultat AgHBe pozitiv la momentul inițial, 1/30 (3,3%) a obținut seroconversia la anti-HBe în săptămâna 48. Dintre pacienții cu rezultat AgHbs pozitiv la momentul inițial, 3/70 (4,3%) au obținut seroconversia la anti-HBs în săptămâna 48.



În săptămâna 48, 92% din pacienți (66/72) și-au menținut valoarea ARN HIV-1 < 50 copii/mL după trecerea la Genvoya. Schimbarea medie față de momentul inițial al numărului de celule CD4+ în săptămâna 48 a fost de -2 celule/mm<sup>3</sup>. Nouăzeci și doi la sută (66/72 de pacienți) au avut un ADN VHB < 29 IU/mL prin intermediul unei analize statistice care a inclus și datele lipsă = eșec în săptămâna 48. Dintre cei 62 de pacienți care au fost supuși unei supresii VHB la momentul inițial, 59 au rămas sub supresie, iar 3 au avut date lipsă. Dintre cei 10 pacienți care nu au fost supuși supresiei VHB la momentul inițial (ADN VHB ≥ 29 IU/mL), 7 au fost suprimați, 2 au rămas în stare detectabilă, iar 1 a avut date lipsă.

Exista date clinice limitate privind utilizarea de Genvoya asupra pacienților infectați concomitent cu HIV/VHB netratați anterior.

#### *Modificări ale analizelor privind densitatea minerală osoasă*

În studiile efectuate la pacienți netratați anterior, Genvoya a fost asociat cu reduceri mai mici ale densității minerale osoase (DMO) comparativ cu E/C/F/TDF, determinată prin analiza DXA la nivelul șoldului (modificarea medie: -0,8% față de -3,4%,  $p < 0,001$ ) și al coloanei vertebrale lombare (modificarea medie: -0,9% față de -3,0%,  $p < 0,001$ ), după 144 săptămâni de tratament.

S-au observat îmbunătățiri ale DMO la 96 săptămâni după efectuarea conversiei la Genvoya de la o schemă de tratament conținând tenofovir disoproxil comparativ cu menținerea schemei de tratament conținând tenofovir disoproxil.

#### *Modificări ale analizelor privind funcția renală*

În studiile efectuate la pacienți netratați anterior, Genvoya a influențat într-o măsură mai mică parametrii de siguranță renală (măsurați după 144 săptămâni de tratament prin rata de filtrare glomerulară estimată prin metoda Cockcroft-Gault și raportul proteine – creatinină în urină și după 96 săptămâni de tratament prin raportul albumină – creatinină în urină) comparativ cu E/C/F/TDF (vezi și pct. 4.4). După 144 săptămâni de tratament, niciun subiect nu a întrerupt Genvoya din cauza unei reacții adverse renale cauzate de tratament, comparativ cu 12 subiecți care au întrerupt E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

Un profil de siguranță renală îmbunătățit a fost menținut până în săptămâna 96 la pacienții la care s-a efectuat conversia la Genvoya comparativ cu pacienții la care s-a menținut schema de tratament conținând tenofovir disoproxil.

### Copii și adolescenți

#### *Studiul GS-US-292-0106*

În Studiul GS-US-292-0106, eficacitatea, siguranța și farmacocinetica Genvoya au fost evaluate într-un studiu în regim deschis efectuat la adolescenți infectați cu HIV-1, netratați anterior, cu vârsta între 12 și < 18 ani, cu greutatea > 35 kg ( $n=50$ ) în Grupul 1, la copiii cu supresie virală, cu vârsta între 7 < 12 ani, cu greutatea > 25 kg ( $n=52$ ) în Grupul 2 și la copii care prezentau supresie virală, cu vârsta între 3 și 9 ani, cu o greutate ≥ 14 kg până la < 25 kg ( $n = 27$ ) în Grupul 3.

Pacienții din Grupul 1 aveau vârsta medie de 15 ani (interval 12 până la 17), 44% erau bărbați, 12% erau asiatici și 88% erau de rasă neagră. La momentul inițial, valoarea plasmatică medie a ARN HIV-1 era de 4,6 log<sub>10</sub> copii/ml, numărul median de celule CD4+ era de 456 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 95 până la 1110), iar numărul median de celule CD4+ era de 23% (interval: 7 până la 45%). Cumulat, 22% dintre pacienți avea o valoare plasmatică la momentul inițial a ARN HIV-1 > 100000 copii/ml.

La săptămâna 48, rata de răspuns virusologic la Genvoya la adolescenții infectați cu HIV-1, netratați anterior, a fost similară cu ratele de răspuns la adulții infectați cu HIV-1, netratați anterior. Dintre pacienții tratați cu Genvoya, la 92% (46/50) s-a atins o valoare a ARN HIV-1 < 50 copii/ml. Creșterea medie de la momentul inițial a numărului de celule CD4+ la săptămâna 48 a fost de 224 celule/mm<sup>3</sup>. La trei pacienți s-a înregistrat eșec virusologic la săptămâna 48; nu s-a detectat niciun caz de rezistență virusologică la Genvoya.

Pacienții din Grupul 2 aveau vârsta medie de 10 ani (interval: 7 până la 11), greutatea medie era de 32 kg (interval: 26 până la 58), 42% erau de sex masculin, 25% erau asiatici și 71% erau de rasă neagră. La momentul inițial, numărul median de celule CD4+ era de 926 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 336 până la 1611), iar procentajul median de celule CD4+ era de 38% (interval: 23 până la 51%).

După trecerea la Genvoya, 98% (51/52) dintre pacienții din Grupul 2 au rămas cu supresie (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 48. Modificarea medie de la momentul inițial a numărului și procentajului celulelor CD4+ la săptămâna 48 a fost de -66 celule/mm<sup>3</sup> și, respectiv, -0,6%. Unul dintre cei 52 de pacienți a îndeplinit criteriile pentru includerea în grupul pentru analiza rezistenței până în săptămâna 48; nu a fost detectată apariția rezistenței la Genvoya până în săptămâna 48.

Pacienții din Grupul 3 aveau vârsta medie de 6 ani (interval: 3 până la 9), greutatea medie era de 19 kg (interval: 15 până la 24), 37% erau de sex masculin, 11% erau asiatici și 89% erau de rasă neagră. La momentul inițial, numărul median de celule CD4+ era de 1061 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 383 până la 2401), iar procentajul median de celule CD4+ era de 37% (interval: 24 până la 53%).

După trecerea la Genvoya, 96% (26/27) dintre pacienții din Grupul 3 au rămas cu supresie (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 48. Modificarea medie de la momentul inițial a numărului și procentajului celulelor CD4+ în săptămâna 48 a fost de -179 celule/mm<sup>3</sup> și, respectiv, 0,2%. Unul dintre pacienți a înregistrat eșec virusologic în săptămâna 48; nu a fost detectată apariția rezistenței la Genvoya până în săptămâna 48.

#### *Studiul GS-US-292-1515*

În Studiul GS-US-292-1515, eficacitatea și siguranța Genvoya au fost evaluate într-un studiu în regim deschis efectuat la adolescenți infectați cu HIV-1, cu supresie virală, cu vârsta între 12 și 18 ani, cu greutatea ≥ 35 kg (n=50).

Pacienții din cadrul studiului aveau vârsta medie de 15 ani (interval: 12 până la 17 ani), 64% erau de sex feminin și 98% erau de rasă neagră. La momentul inițial, numărul mediu de celule CD4+ era de 742 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 255 până la 1246), iar procentajul mediu de celule CD4+ era de 34% (interval: 21 până la 53%).

După trecerea la Genvoya, 90% (45/50) dintre pacienți au rămas cu supresie (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 48. Modificarea medie de la momentul inițial a numărului și procentajului celulelor CD4+ la săptămâna 48 a fost de -43 celule/mm<sup>3</sup> și, respectiv, -0,1%. La cinci subiecți s-a înregistrat eșec virusologic până la sfârșitul studiului; nu s-a detectat rezistență fenotipică sau genotipică la Genvoya.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală împreună cu alimente la pacienți infectați cu HIV-1, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse la aproximativ 4 ore după administrarea dozei pentru elvitegravir, la 3 ore după administrarea dozei pentru cobicistat, la 3 ore după administrarea dozei pentru emtricitabină și la 1 oră după administrarea dozei pentru tenofovir alafenamidă. Valorile medii ale C<sub>max</sub>, ASC<sub>tau</sub>, și respectiv C<sub>pre-doză</sub> (media ± DS) la starea de echilibru la pacienți infectați cu HIV-1, au fost 1,7 ± 0,39 μg/ml, 23 ± 7,5 μg•h/ml și respectiv 0,45 ± 0,26 μg/ml pentru elvitegravir, ceea ce reprezintă un coeficient de inhibiție de ~10 (raportul dintre C<sub>pre-doză</sub>: C<sub>l95</sub>, ajustat pentru legarea de proteine, pentru virusul HIV-1 de tip sălbatic). Valorile medii corespunzătoare ale C<sub>max</sub>, ASC<sub>tau</sub> și C<sub>pre-doză</sub> (media ± DS) la starea de echilibru au fost 1,1 ± 0,40 μg/ml, 8,3 ± 3,8 μg•h/ml și 0,05 ± 0,13 μg/ml pentru cobicistat, 1,9 ± 0,5 μg/ml, 13 ± 4,5 μg•h/ml și 0,14 ± 0,25 μg/ml pentru emtricitabină. Valorile medii ale C<sub>max</sub> și ASC<sub>tau</sub> la starea de echilibru pentru tenofovir alafenamidă au fost de 0,16 ± 0,08 μg/ml și respectiv 0,21 ± 0,15 μg•h/ml pentru tenofovir.

Pentru elvitegravir, C<sub>max</sub> și ASC au crescut cu 22% și 36% cu o masă ușoară și cu 56% și 91% cu o masă cu conținut lipidic ridicat, comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Expunerile la cobicistat

nu au afectate de o masă ușoară și, cu toate că a existat o scădere modestă de 24% și 18% a  $C_{max}$  și respectiv ASC în cazul unei mese cu conținut lipidic ridicat, nu s-au observat diferențe cu privire la efectul cobicistatului de potențare farmacologică a elvitegravirului. Expunerile la emtricitabină nu au fost afectate de o masă ușoară sau de o masă cu conținut lipidic ridicat. Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea Genvoya cu o masă ușoară (~400 kcal, 20% lipide) sau cu o masă cu conținut lipidic ridicat (~800 kcal, 50% lipide) nu a afectat expunerile globale la tenofovir alafenamidă într-o măsură semnificativă clinic (ASC cu aproximativ 15% și 18% mai mari cu o masă ușoară și respectiv cu conținut lipidic ridicat, comparativ cu condițiile de repaus alimentar).

### Distribuție

Elvitegravirul se leagă în proporție de 98-99% de proteinele plasmaticice umane, iar legarea nu depinde de concentrația de medicament pentru concentrații cuprinse între 1 ng/ml și 1,6 μg/ml. Raportul dintre media concentrațiilor plasmaticice și sanguine de medicament a fost de 1,37.

Cobicistatul se leagă în proporție de 97-98% de proteinele plasmaticice umane, iar raportul dintre media concentrațiilor plasmaticice și sanguine de medicament a fost 2.

Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmaticice umane a fost < 4% și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02 și 200 μg/ml. La concentrația plasmatică maximă, raportul dintre media concentrațiilor plasmaticice și sanguine de medicament a fost ~1,0, iar raportul dintre media concentrațiilor din spermă și plasmă a fost ~4,0.

Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmaticice umane este < 0,7% și nu depinde de concentrație pentru concentrații cuprinse între 0,01 și 25 μg/ml. Legarea *ex vivo* a tenofovirului de proteinele plasmaticice umane în probele recoltate în timpul studiilor clinice a fost de aproximativ 80%.

### Metabolizare

Calea de metabolizare principală a elvitegravirului este oxidarea prin intermediul CYP3A, iar calea secundară este glucuronidarea de către enzimele UGT1A1/3. După administrarea orală de [ $^{14}$ C]-elvitegravir potențat, elvitegravirul a constituit categoria predominantă în plasmă, reprezentând ~94% din radioactivitatea din circulație. Metaboliții rezultați din hidroxilarea aromatică și alifatică sau din glucuronidare sunt prezenți la niveluri foarte reduse, prezentând activitate antivirală considerabil mai scăzută împotriva HIV-1 și nu contribuie la activitatea antivirală globală a elvitegravirului.

Cobicistatul este metabolizat prin oxidare majoră mediată de CYP3A și minoră mediată de CYP2D6 și nu este supus glucuronidării. După administrarea orală de [ $^{14}$ C]-cobicistat, 99% din radioactivitatea din circulație, detectată în plasmă, a fost reprezentată de cobicistat în formă nemodificată.

Studiile *in vitro* indică faptul că emtricitabina nu este un inhibitor al enzimelor CYP umane. După administrarea de [ $^{14}$ C]-emtricitabină, întreaga doză de emtricitabină a fost regăsită în urină (~86%) și fecale (~14%). Un procent de 13% din doză a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți prezumptivi. Metabolizarea emtricitabinei include oxidarea grupării tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (~9% din doză), și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronid (~4% din doză). Nu au fost identificați alți metaboliți.

Metabolizarea constituie o cale majoră de eliminare pentru tenofovir alafenamidă la om, reprezentând > 80% dintr-o doză administrată pe cale orală. Studiile *in vitro* au demonstrat că tenofovir alafenamidă este metabolizată în tenofovir (metabolitul major) prin intermediul catepsinei A la nivelul CMSP (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) și al macrofagelor și prin intermediul carboxilesterazei-1 la nivelul hepatocitelor. *In vivo*, tenofovir alafenamidă este hidrolizată în interiorul celulelor formând tenofovir (metabolitul major), care este fosforilat în metabolitul activ tenofovir difosfat. În studiile clinice la om, o doză orală de 10 mg de tenofovir alafenamidă din Genvoya a determinat concentrații de tenofovir difosfat > 4 ori mai crescute la nivelul CMSP și concentrații cu > 90% mai scăzute de tenofovir în plasmă comparativ cu o doză orală de 245 mg de tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) din E/C/F/TDF.

*In vitro*, tenofovir alafenamida nu este metabolizată prin intermediul CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. Tenofovir alafenamida este minim metabolizată prin intermediul CYP3A4. În urma administrării cu efavirenz, un medicament probă, inductor moderat al CYP3A, expunerea la tenofovir alafenamidă nu a fost afectată în mod semnificativ. În urma administrării de tenofovir alafenamidă, radioactivitatea plasmatică [ $^{14}\text{C}$ ] a evidențiat un profil dependent de timp, în care tenofovir alafenamida a fost elementul cel mai abundent în primele câteva ore, iar acidul uric în perioada rămasă.

### Eliminare

După administrarea orală de [ $^{14}\text{C}$ ]-elvitegravir/ritonavir, 94,8% din doză a fost regăsită în fecale, în concordanță cu excreția hepato-biliară a elvitegravirului; 6,7% din doza administrată a fost regăsită în urină. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare al elvitegravirului, după administrarea de E/C/F/TDF, este de aproximativ 12,9 ore.

După administrarea orală de [ $^{14}\text{C}$ ]-cobicistat, 86% și 8,2% din doză au fost regăsite în fecale și respectiv în urină. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cobicistatului, după administrarea de E/C/F/TDF, este de aproximativ 3,5 ore, iar expunerile de cobicistat care rezultă determină o valoare a  $C_{\text{pre-doză}}$  de elvitegravir de aproximativ 10 ori mai mare decât  $\text{CI}_{95}$ , ajustat în funcție de legarea de proteine, pentru virusul HIV-1 de tip sălbatic.

Emtricitabina este în principal excretată prin rinichi; întreaga doză administrată se regăsește în urină (aproximativ 86%) și fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doza de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/min. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore.

Excreția renală a tenofovir alafenamidei reprezintă o cale minoră, < 1% din doză fiind eliminată în urină. Tenofovir alafenamida este eliminată în principal în urma metabolizării în tenofovir. Tenofovir alafenamida și tenofovirul au un timp median de înjumătățire plasmatică de 0,51 și respectiv 32,37 ore. Tenofovirul este eliminat din organism prin intermediul rinichilor, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Vârstă, sex și origine etnică*

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante, dependente de sex sau origine etnică pentru elvitegravir potențat cu cobicistat, cobicistat, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă.

Expunerile la elvitegravir, cobicistat, emtricitabină, tenofovir și tenofovir alafenamidă atinse la 24 pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, cărora li s-a administrat Genvoya în Studiul GS-US-292-0106 au fost similare cu expunerile atinse la adulți netratați anterior, în urma administrării Genvoya (Tabelul 5).

**Tabelul 5: Farmacocinetica elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei, tenofovirului și tenofovir alafenamidei la adolescenți și adulți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale**

	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani, ≥ 35 kg					Adulți				
	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>c</sup>	FTC <sup>c</sup>	TAF <sup>f</sup>	TFV <sup>f</sup>
ASC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	23840,1 (25,5)	8240,8 (36,1) <sup>b</sup>	14424,4 (23,9)	242,8 <sup>c</sup> (57,8)	275,8 (18,4)	22797,0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2229,6 (19,2)	1202,4 (35,0)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) <sup>d</sup>	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	N/C	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/C	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabină; TAF = fumarat de tenofovir alafenamidă; TFV = tenofovir

N/C = nu este cazul

Datele sunt prezentate ca medie (%CV)

a n = 24 adolescenți

b n = 23 adolescenți

c ASC<sub>ultima</sub>

d n = 15 adolescenți

e n = 19 adulți

f n = 539 (TAF) sau 841 (TFV) adulți

Expunerile medii la elvitegravir, cobicistat, emtricitabină, tenofovir și tenofovir alafenamidă atinse la copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și < 12 ani (> 25 kg; n=23), cărora li s-a administrat Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg în Studiul GS-US-292-0106 au fost mai mari (între 20 și 80%) față de expunerile medii atinse la adulți (Tabelul 6).

**Tabelul 6: Farmacocinetica elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei, tenofovirului și tenofovir alafenamidei la copii și adolescenți cu supresie virală (cu vârsta cuprinsă între 8 și < 12 ani, > 25 kg) și la adulți**

	Copii cu vârsta între 8 și < 12 ani, ≥ 25 kg					Adulți				
	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>c</sup>	FTC <sup>c</sup>	TAF <sup>f</sup>	TFV <sup>f</sup>
ASC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	33813,9 (57,8) <sup>b</sup>	15890,7 (51,7) <sup>c</sup>	20629,2 (18,9) <sup>b</sup>	332,9 <sup>d</sup> (44,8)	440,2 (20,9)	22797,0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3055,2 (38,7)	2079,4 (46,7)	3397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (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/C	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/C	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabină; TAF = fumarat de tenofovir alafenamidă; TFV = tenofovir

N/C = nu este cazul

Datele sunt prezentate ca medie (%CV).

a n = 23 copii

b n = 22 copii

c n = 20 copii

d ASC<sub>ultima</sub>

e n = 19 adulți

f n = 539 (TAF) sau 841 (TFV) adulți

Expunerile medii la elvitegravir, cobicistat, emtricitabină, tenofovir și tenofovir alafenamidă atinse la copiii cu vârsta ≥ 2 ani (≥ 14 până la < 25 kg; n = 27), cărora li s-a administrat Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg în Studiul GS-US-292-0106 au fost în general mai mari (mai puțin de dublu) decât expunerile medii atinse la adulți cărora li s-a administrat Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (Tabelul 7).

**Tabelul 7: Farmacocinetica elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei, tenofovirului și tenofovir alafenamidei la copii cu supresie virală (cu vârsta  $\geq 2$  ani,  $\geq 14$  până la  $< 25$  kg) și la adulți**

	Copii cu vârsta $\geq 2$ ani, $\geq 14$ până la $< 25$ kg					Adulți				
	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>
ASC <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>c</sup>	82,5 (32,1)	N/C	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/C	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabină; TAF = fumarat de tenofovir alafenamidă; TFV = tenofovir

N/C = nu este cazul

Datele sunt prezentate ca medie (%CV).

a n = 27 copii

b n = 24 copii

c n = 22 copii

d n = 21 copii

e n = 18 copii

f ASC<sub>ultima</sub>

g n = 19 adulți

h n = 539 (TAF) sau 841 (TFV) adulți

#### *Insuficiență renală*

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica elvitegravirului, cobicistatului, tenofovir alafenamidei sau tenofovirului între subiecții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a ClCr  $\geq 15$  ml/min și  $< 30$  ml/min) în studiile de Fază 1 efectuate cu elvitegravir potențat cu cobicistat sau, respectiv, efectuate cu tenofovir alafenamidă.

Într-un studiu de Fază 1 separat, efectuat cu emtricitabină în monoterapie, expunerea sistemică medie la emtricitabină a fost mai crescută la pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a ClCr  $< 30$  ml/min) (33,7  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ ) comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ ). Siguranța Genvoya nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a ClCr  $\geq 15$  ml/min și  $< 30$  ml/min).

Expunerile la emtricitabină și tenofovir la 12 pacienți cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a ClCr  $< 15$  ml/min) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, cărora li s-a administrat Genvoya în studiul GS-US-292-1825, au fost semnificativ mai crescute comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind farmacocinetica elvitegravirului, cobicistatului sau tenofovir alafenamidei la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, comparativ cu cei cu funcție renală normală. Nu au fost identificate probleme noi de siguranță la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă cărora li s-a administrat Genvoya (vezi pct. 4.8).

Nu există date privind farmacocinetica elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei sau tenofovir alafenamidei la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a ClCr  $< 15$  ml/min) care nu efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă. Siguranța elvitegravirului, cobicistatului, emtricitabinei sau tenofovir alafenamidei nu a fost stabilită la acești pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

Atât elvitegravirul, cât și cobicistatul sunt metabolizate, și eliminate, în principal, de ficat. S-a efectuat un studiu privind farmacocinetica elvitegravirului potențat cu cobicistat la pacienți neinfecțati cu HIV-1, având insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica elvitegravirului sau a cobicistatului între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții cu funcție hepatică normală. Efectul insuficienței hepatice severe (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) asupra farmacocineticii elvitegravirului sau cobicistatului nu a fost studiat.

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică; deoarece emtricitabina nu este metabolizată în mod semnificativ de către enzimele hepatice, se anticipează că impactul insuficienței hepatice va fi limitat.

Nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale farmacocineticii tenofovir alafenamidei sau metabolitului său tenofovir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, concentrațiile plasmatice totale ale tenofovir alafenamidei și tenofovirului sunt mai scăzute decât cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală. După corectare pentru proteinele de legare, concentrațiile plasmatice ale tenofovir alafenamidei nelegate (libere) sunt similare atât în cazul insuficienței hepatice severe, cât și al funcției hepatice normale.

#### *Pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C*

Farmacocinetica emtricitabinei și a tenofovir alafenamidei nu au fost complet evaluate la pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C. Datele limitate provenind din analiza farmacocineticii populaționale (n = 24) au indicat faptul că infecția cu virusul hepatitic B și/sau C nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la elvitegravir potențat.

#### *Sarcina și postpartum*

Rezultatele raportate dintr-un studiu prospectiv (IMPAACT P1026s) au arătat că schemele de tratament care conțin cobicistat și elvitegravir în timpul sarcinii au ca rezultat expuneri mai mici la elvitegravir și cobicistat (Tabelul 8).

**Tabelul 8: Modificări ale parametrilor farmacocinetici din studiul IMPAACT P1026s pentru elvitegravir și cobicistat la femeile cărora li s-au administrat scheme de tratament cu cobicistat și elvitegravir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină în comparație cu datele postpartum puse în corespondență**

Comparație cu datele postpartum puse în corespondență, n	Modificare medie % a parametrilor farmacocinetici ai elvitegravir <sup>a</sup>			Modificare medie % a parametrilor farmacocinetici ai cobicistat <sup>a</sup>		
	ASC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>	ASC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>
<b>2T/PP, n = 14</b>	↓ 24% <sup>b</sup>	↓ 8%	↓ 81% <sup>b</sup>	↓ 44% <sup>b</sup>	↓ 28% <sup>b</sup>	↓ 60% <sup>b</sup>
<b>3T/PP, n = 24</b>	↓ 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 = al doilea trimestru; 3T = al treilea trimestru; PP = postpartum

a comparații puse în corespondență

b P < 0,10 comparativ cu postpartum

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Rezultatul testului de mutagenitate bacteriană (testul Ames), efectuat *in vitro* cu elvitegravir, a fost negativ; de asemenea, rezultatul testului micronucleilor, efectuat *in vivo* la șobolan, cu doze de până la 2000 mg/kg, a fost negativ. Rezultatul testului *in vitro* privind anomalii cromozomiale, efectuat cu elvitegravir, a fost negativ, în caz de activare metabolică; în absența activării metabolice s-a observat un răspuns echivoc.

Cobicistatul nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate. Studiile *ex vivo* la iepure și studiile *in vivo* la câine sugerează faptul că medicamentul cobicistat prezintă un potențial redus de a prelungi intervalul QT, poate prelungi ușor intervalul PR și poate diminua funcția ventriculară stângă, la concentrații de cel puțin 11 ori mai mari decât expunerea la om, la doza zilnică recomandată de 150 mg. Într-un studiu clinic la om efectuat cu 35 subiecți sănătoși, ecocardiogramele efectuate la momentul inițial și după administrarea a 150 mg cobicistat o dată pe zi, timp de cel puțin 15 zile, nu au indicat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale funcției ventriculare stângi.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure cu cobicistat, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, la șobolan s-au observat creșterea numărului de pierderi post-implantare și greutate fetală redusă, asociate cu scăderi semnificative ale greutății corporale materne, la doze de 125 mg/kg și zi.

Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Elvitegravirul, cobicistatul și emtricitabina au demonstrat toate carcinogenitate redusă la șoarece și șobolan.

Studiile non-clinice efectuate cu tenofovir alafenamidă la șobolan și câine au evidențiat faptul că oasele și rinichii sunt organele țintă ale toxicității. S-a observat toxicitate la nivel osos sub formă de scădere a densității minerale osoase la șobolan și câine la expuneri de tenofovir de cel puțin patru ori mai mari decât cele preconizate după administrarea de Genvoya. La câini, la nivel ocular, a fost prezent un infiltrat histiocitar minim la expuneri la tenofovir alafenamidă și tenofovir de aproximativ 4 ori și respectiv 17 ori mai mari decât cele preconizate după administrarea de Genvoya.

Tenofovir alafenamida nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Din cauza expunerii mai reduse la tenofovir la șobolan și șoarece după administrarea de tenofovir alafenamidă comparativ cu tenofovir disoproxil, s-au efectuat studii de carcinogenitate și un studiu peri-postnatal la șobolan numai cu tenofovir disoproxil. Nu s-a evidențiat niciun risc special pentru om în studiile convenționale privind carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovir disoproxilul a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutății puilor, într-un studiu de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză (sub formă de monohidrat)  
Celuloză microcristalină (E460)  
Croscarmeloză sodică  
Hidroxipropil celuloză (E463)  
Dioxid de siliciu (E551)  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Film

Alcool polivinilic (E1203)  
Dioxid de titan (E171)  
Polietilenglicol (E1521)  
Talc (E553B)  
Oxid galben de fier (E172)  
Indigo carmin-lac de aluminiu (E132) (Doar comprimatele Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)  
Oxid negru de fier (E172) (Doar comprimatele Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)



## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu capac din polipropilenă, cu filet continuu și sistem de închidere securizat pentru copii, căptușit cu folie din aluminiu activată prin inducție, care conține 30 comprimate filmate. Fiecare flacon conține un gel desicant de siliciu și spirală din poliester.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii conținând 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1061/001  
EU/1/15/1061/002  
EU/1/15/1061/003  
EU/1/15/1061/004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 septembrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru:  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

#### **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate  
elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză, **vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate

**30 comprimate**

**90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate**

**90 (3 flacoane a 30) comprimate**

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1061/001 30 comprimate filmate  
EU/1/15/1061/002 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [Numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai pe ambalajul secundar]

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC {număr}  
SN {număr}  
NN {număr}  
[Numai pe ambalajul secundar]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimate filmate  
elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține elvitegravir 90 mg, cobicistat 90 mg, emtricitabină 120 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 6 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză, **vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate

**30 comprimate**

**90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate**

**90 (3 flacoane a 30) comprimate**

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1061/003 30 comprimate filmate  
EU/1/15/1061/004 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [Numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic inclus. [Numai pe ambalajul secundar]

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC {număr}  
SN {număr}  
NN {număr}  
[Numai pe ambalajul secundar]

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate**  
**Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimate filmate**  
elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Genvoya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Genvoya
3. Cum să luați Genvoya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Genvoya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**În cazul în care Genvoya a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, rețineți că toate informațiile din acest prospect sunt adresate copilului dumneavoastră (în acest caz citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).**

### 1. Ce este Genvoya și pentru ce se utilizează

Genvoya conține patru substanțe active:

- **elvitegravir**, un medicament antiretroviral numit inhibitor de integrază
- **cobicistat**, un medicament care crește (potențează) efectele elvitegravirului
- **emtricitabină**, un medicament antiretroviral numit inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază (INRT)
- **tenofovir alafenamidă**, un medicament antiretroviral numit inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază (INtRT)

Genvoya este un singur comprimat pentru **tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane-1 (HIV-1)** la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 14 kg.

Genvoya reduce cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră. Acest lucru vă ajută sistemul imunitar și reduce riscul de apariție a bolilor legate de infecția cu HIV.

### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Genvoya

#### Nu luați Genvoya

- Dacă sunteți alergic la elvitegravir, cobicistat, emtricitabină, tenofovir alafenamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 din acest prospect).

- **Dacă luați vreunul din aceste medicamente:**
  - **alfuzosin** (utilizat ca tratament în cazul unei prostate cu dimensiuni mărite)
  - **dabigatran** (utilizat pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge)
  - **amiodaronă, chinidină** (utilizate pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii)
  - **carbamazepină, fenobarbital, fenitoină** (utilizate pentru prevenirea convulsiilor)
  - **rifampicină** (utilizată pentru prevenirea și tratarea tuberculozei și a altor infecții)
  - **dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină** (utilizate pentru tratarea migrenei)
  - **cisapridă** (utilizată pentru ameliorarea anumitor probleme la stomac)
  - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*, o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății) sau produse care conțin sunătoare.
  - **lomitapidă, lovastatină, simvastatină** (utilizate pentru reducerea colesterolului din sânge)
  - **lurasidonă, pimozidă** (utilizate pentru tratarea gândurilor sau emoțiilor anormale)
  - **sildenafil** (când este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare – o boală de plămâni care îngreunează respirația)
  - **midazolam** administrat oral, **triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru a vă ameliora anxietatea)

→ Dacă oricare dintre situațiile enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, **nu luați Genvoya și sunați imediat medicului dumneavoastră.**

### Atenționări și precauții

Trebuie să rămâneți în îngrijirea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Genvoya.

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Genvoya pot să apară în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

### Înainte să luați Genvoya, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă aveți probleme cu ficatul sau dacă ați avut o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.** Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită cronică B sau C, aflați în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicații hepatice severe și potențial letale. Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu atenție cel mai bun regim de tratament.
- **Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B,** problemele cu ficatul se pot agrava după ce încetați să luați Genvoya. Este important să nu încetați să luați Genvoya fără a discuta cu medicul dumneavoastră: vezi pct. 3, *Nu încetați să luați Genvoya.*
- **Dacă ați avut boală renală sau dacă analizele au arătat că aveți probleme cu rinichii.** Medicul dumneavoastră ar putea solicita efectuarea unor analize de sânge pentru a monitoriza modul cum funcționează rinichii dumneavoastră la începerea și în timpul tratamentului cu Genvoya.

### În timp ce luați Genvoya

După ce începeți să luați Genvoya, fiți atent la:

- **semne de inflamație sau infecție**
- **durere și înțepenire a articulațiilor sau probleme la nivelul oaselor**

→ Dacă observați oricare dintre aceste simptome, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Pentru mai multe informații, vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile.*

Există posibilitatea să aveți probleme cu rinichii dacă luați Genvoya timp îndelungat (vezi *Atenționări și precauții*).

## Copii și adolescenți

**Nu administrați acest medicament copiilor** cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea sub 14 kg, indiferent de vârstă. Utilizarea Genvoya la copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea sub 14 kg nu a fost încă studiată.

## Genvoya împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.** Genvoya poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, pot fi afectate concentrațiile din sânge ale Genvoya sau ale altor medicamente. Acest lucru poate împiedica medicamentele administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

### Medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Genvoya:

- **alfuzosin** (utilizat ca tratament în cazul unei prostate cu dimensiuni mărite)
- **amiodaronă, chinidină** (utilizate pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii)
- **carbamazepină, fenobarbital, fenitoină** (utilizate pentru prevenirea convulsiilor)
- **dabigatran** (utilizat pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge)
- **rifampicină** (utilizată pentru prevenirea și tratarea tuberculozei și a altor infecții)
- **dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină** (utilizate pentru tratarea migrenei)
- **cisapridă** (utilizată pentru ameliorarea anumitor probleme la stomac)
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*, o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății) sau produse care conțin sunătoare.
- **lomitapidă, lovastatină, simvastatină** (utilizate pentru reducerea colesterolului din sânge)
- **lurasidonă, pimozidă** (utilizate pentru tratarea gândurilor sau emoțiilor anormale)
- **sildenafil** (când este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare – o boală de plămâni care îngreunează respirația)
- **midazolam** administrat oral, **triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru a vă ameliora anxietatea)

→ Dacă luați vreunul dintre aceste medicamente, **nu luați Genvoya și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

### Medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic B:

Nu trebuie să luați Genvoya cu medicamente care conțin:

- **tenofovir alafenamidă**
- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudină**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați vreunul dintre aceste medicamente.

### Alte tipuri de medicamente:

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **antifungice, utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice, cum sunt:**
  - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol și fluconazol
- **antibiotice, utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoza, care conțin:**
  - rifabutină, claritromicină și telitromicină
- **antidepresive, utilizate pentru tratarea depresiei:**
  - medicamente care conțin trazodonă sau escitalopram
- **sedative și hipnotice, utilizate pentru tratarea anxietății:**
  - buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem și lorazepam

- **imunosupresoare, utilizate pentru a controla răspunsul imunitar al organismului după un transplant, cum sunt:**
    - ciclosporină, sirolimus și tacrolimus
  - **corticosteroizi, inclusiv:**
    - betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon.

Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea alergiilor, astmului bronșic, bolilor inflamatorii ale intestinelor, afecțiunilor inflamatorii ale pielii, ochilor, articulațiilor și mușchilor, precum și a altor afecțiuni inflamatorii. Aceste medicamente se administrează, în general, pe cale orală, sunt inhalate, injectate sau sunt aplicate pe piele sau ochi. În cazul în care nu există posibilitatea utilizării unor tratamente alternative, acest medicament trebuie utilizat numai după o evaluare medicală și în condițiile unei monitorizări atente din partea medicului dumneavoastră pentru depistarea reacțiilor adverse determinate de corticosteroizi.
  - **medicamente utilizate pentru tratarea diabetului:**
    - metformin
  - **medicamente contraceptive, utilizată pentru prevenirea apariției unei sarcini**
  - **medicamente pentru tratarea disfuncției erectile, utilizate pentru tratarea impotenței, cum sunt:**
    - sildenafil, tadalafil și vardenafil
  - **medicamente pentru boli de inimă, cum sunt:**
    - digoxină, disopiramidă, flecainidă, lidocaină (injectabilă), mexiletină, propafenonă, metoprolol, timolol, amlodipină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină și verapamil
  - **medicamente utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare:**
    - bosentan și tadalafil
  - **anticoagulante, utilizate pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge, cum sunt:**
    - apixaban, edoxaban, rivaroxaban și warfarină
  - **bronhodilatatoare, utilizate pentru tratarea astmului bronșic și a altor probleme la nivelul plămânilor:**
    - salmeterol
  - **medicamente care reduc concentrațiile de colesterol, cum sunt:**
    - atorvastatină și pitavastatină
  - **medicamente utilizate pentru tratarea gutei:**
    - colchicină
  - **antiagregante plachetare, utilizate pentru reducerea riscului de apariție a cheagurilor de sânge, cum sunt:**
    - clopidogrel
  - **medicamente sau suplimente orale care conțin minerale (cum sunt magneziu, aluminiu, calciu, fier, zinc), cum sunt:**
    - suplimente minerale, vitamine (inclusiv multivitamine), antiacide și laxative
- **Dacă luați medicamente, suplimente orale, antiacide sau laxative care conțin minerale (cum sunt magneziu, aluminiu, calciu, fier, zinc), luați-le cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Genvoya.**
- **Spuneți medicului dacă luați aceste medicamente sau orice alte medicamente.** Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil.** Femeile gravide nu ar trebui să ia Genvoya. Cantitatea acestui medicament din sângele dumneavoastră poate scădea în timpul sarcinii, ceea ce poate împiedica funcționarea adecvată a acestuia.

- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** în timpul tratamentului cu Genvoya.
- **Nu alăptați în timpul tratamentului cu Genvoya**, deoarece unele dintre substanțele active din acest medicament trec în laptele matern. Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să **discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil**.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Genvoya poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli atunci când luați Genvoya, nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu folosiți utilaje.

### Genvoya conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### Genvoya conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

→ Dacă oricare dintre situațiile enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, **adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Genvoya**.

## 3. Cum să luați Genvoya

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Comprimatele de Genvoya au două concentrații. Medicul dumneavoastră vă va prescrie comprimatul adecvat pentru vârsta și greutatea dumneavoastră.

### Doza recomandată este:

**Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg:** un comprimat în fiecare zi, cu alimente (un comprimat de 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)

**Copii cu vârsta de cel puțin 2 ani, cu greutatea de cel puțin 14 kg, dar mai mică de 25 kg:** un comprimat în fiecare zi, cu alimente (un comprimat de 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

Din cauza gustului amar, se recomandă să nu mestecați sau zdrobiți comprimatul.

În cazul în care nu puteți înghiți comprimatul întreg, acesta poate fi divizat în jumătate. Luați ambele jumătăți ale comprimatului una după cealaltă, pentru a obține doza completă. Nu păstrați comprimatul divizat.

Linia mediană a comprimatului de 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg are numai rolul de a facilita ruperea comprimatului în cazul în care copilul dumneavoastră nu îl poate înghiți întreg.

**Luați întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră** pentru a fi sigur de eficacitatea totală a medicamentului și pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței la tratament. Nu modificați doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

**Nu luați antiacide sau multivitamine în același timp** cu Genvoya. Dacă luați **medicamente, suplimente orale, antiacide sau laxative care conțin minerale (cum sunt magneziu, aluminiu, calciu, fier, zinc)**, luați-le cu cel puțin 4 ore înainte sau la cel puțin 4 ore după Genvoya.

**Dacă efectuați ședințe de dializă,** luați doza zilnică de Genvoya după finalizarea dializei.

### **Dacă luați mai mult Genvoya decât trebuie**

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Genvoya, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi punctul 4, *Reacții adverse posibile*).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgente a unui spital pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

### **Dacă uitați să luați Genvoya**

Este important să nu omiteți nicio doză de Genvoya.

Dacă totuși omiteți o doză:

- **dacă observați acest lucru în decurs de mai puțin de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Genvoya, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Luați întotdeauna comprimatul împreună cu alimente. Apoi luați următoarea doză ca de obicei.
- **dacă observați acest lucru după mai mult de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Genvoya, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare, împreună cu alimente, la ora obișnuită.

**Dacă prezentați vărsături la mai puțin de 1 oră după ce ați luat Genvoya,** luați un alt comprimat, împreună cu alimente.

### **Nu încetați să luați Genvoya**

**Nu încetați să luați Genvoya fără a discuta cu medicul dumneavoastră.** Oprirea tratamentului cu Genvoya poate afecta grav răspunsul dumneavoastră la un tratament viitor. Dacă încetați să luați Genvoya din orice motiv, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați comprimatele Genvoya.

**Dacă rezerva dumneavoastră de Genvoya începe să se diminueze,** reaprovisionați-vă de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist. Acest lucru este foarte important, deoarece cantitatea de virus poate începe să crească dacă administrarea medicamentului este întreruptă, chiar și pentru o perioadă foarte scurtă de timp. În acest caz, boala poate deveni mai dificil de tratat.

**Dacă aveți infecție cu HIV și cu virusul hepatitic B,** este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Genvoya fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după încetarea tratamentului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece aceasta poate duce la agravarea hepatitei, ceea ce vă poate pune viața în pericol.

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră,** în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, în particular simptome pe care le considerați în mod obișnuit a fi asociate hepatitei B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.



## Reacții adverse grave posibile: spuneți imediat unui medic

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și cu istoric de infecții cu germeni oportuniști (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului împotriva infecției cu HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- Pot apărea, de asemenea, **boli autoimune**, când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism, după ce începeți să luați medicamente pentru infecția cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la mai multe luni de la începerea tratamentului. Monitorizați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt:
  - slăbiciune musculară
  - slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează spre trunchi
  - palpitații, tremor sau hiperactivitate

→ Dacă observați reacțiile adverse descrise mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

## Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de rău (*greață*)

## Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- vise anormale
- dureri de cap
- amețeli
- diaree
- vărsături
- dureri de stomac
- gaze (*flatulență*)
- erupție pe piele
- oboseală (*fatigabilitate*)

## Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- număr scăzut al celulelor roșii din sânge (*anemie*)
- gânduri suicidare și tentativă de suicid (la pacienții care au mai avut înainte depresie sau probleme de sănătate mintală), depresie
- probleme de digestie, determinând disconfort după masă (*dispepsie*)
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (*angioedem*)
- mâncărime (*prurit*)
- erupție cutanată însoțită de mâncărime (*urticarie*)

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră.

## Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului pentru HIV

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- **Probleme la nivelul oaselor.** La unii pacienți care utilizează medicamente antiretrovirale combinate, cum este Genvoya, poate apărea o afecțiune a oaselor numită *osteonecroză* (distrugerea țesutului osos determinată de întreruperea aportului de sânge către os). Administrarea acestui tip de medicament pentru o perioadă lungă de timp, administrarea de

corticosteroizi, consumul de alcool etilic, un sistem imunitar foarte slăbit și greutatea corporală crescută pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei boli. Semnele de osteonecroză sunt:

- înțepenirea articulațiilor
- senzație de disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
- dificultăți la mișcare

→ Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unor analize pentru a depista dacă apar aceste modificări.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Genvoya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Genvoya

**Substanțele active sunt** elvitegravir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir alafenamidă.

- Fiecare comprimat filmat de Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg conține elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 10 mg.
- Fiecare comprimat filmat de Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg conține elvitegravir 90 mg, cobicistat 90 mg, emtricitabină 120 mg și fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 6 mg.

### Celelalte componente sunt

#### *Nucleul comprimatului:*

Lactoză (sub formă de monohidrat), celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică, hidroxipropil celuloză (E463), dioxid de siliciu (E551), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu.

#### *Film:*

Alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), polietilenglicol (E1521), talc (E553B), oxid galben de fier (E172), indigo carmin-lac de aluminiu (E132 – doar comprimatul de

150 mg/150 mg/200 mg/10 mg), oxid negru de fier (E172 – doar comprimatul de 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg).

### **Cum arată Genvoya și conținutul ambalajului**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate sunt comprimate în formă de capsulă, de culoare verde, gravate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu numărul „510” pe cealaltă față.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimate filmate sunt comprimate în formă de capsulă, de culoare verde, gravate cu „GSI” pe una dintre fețe și marcate printr-o linie mediană pe cealaltă față.

Genvoya este furnizat în flacoane cu 30 comprimate (cu un desicant din gel de siliciu care trebuie păstrat în flacon pentru protecția comprimatelor). Desicantul din gel de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii cu 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.