

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 61 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, de color verde, en forma de cápsula, de dimensiones 19 mm x 8,5 mm, marcado en una de las caras del comprimido con “GSI” y en la otra cara del comprimido con “510”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Genvoya está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir:

- En adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con un peso corporal de al menos 35 kg.
- En niños a partir de 6 años de edad con un peso corporal de al menos 25 kg para los que no son adecuados otros tratamientos alternativos debido a toxicidades.

Ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con un peso de al menos 25 kg.
Un comprimido que se debe tomar una vez al día con alimentos.

Si el paciente omite una dosis de Genvoya en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Genvoya lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Genvoya por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Genvoya, debe tomar otro comprimido.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min.

No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas en niños menores de 12 años de edad con insuficiencia renal.

El tratamiento con Genvoya no se debe iniciar en pacientes con un ClCr estimado < 30 ml/min, ya que se dispone de datos limitados sobre el uso de Genvoya en esta población (ver las secciones 5.1 y 5.2).

El tratamiento con Genvoya se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genvoya en niños menores de 6 años de edad o con un peso corporal < 25 kg. No se dispone de datos.

Embarazo

El tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el embarazo produce una menor exposición a elvitegravir (ver las secciones 4.4 y 5.2). Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Forma de administración

Genvoya se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). El comprimido recubierto con película no se debe masticar ni machacar. Para pacientes que no pueden tragar el comprimido entero, este se puede dividir en dos mitades que se tomarán una después de la otra, asegurándose de tomar la dosis completa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver las secciones 4.4 y 4.5):

- antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina

- fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida
- inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina
- neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inhibidores de la PDE-5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Genvoya. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver las secciones 4.4 y 4.5):

- antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), está contraindicada (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Genvoya en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Genvoya hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en

la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Genvoya o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).

Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Genvoya (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.5).

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB (ver sección 4.5).

Requisitos de anticoncepción

Las pacientes en edad fértil deben o bien utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y que contenga drospirenona o norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver las secciones 4.5 y 4.6). Se debe evitar el uso de Genvoya con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos (ver sección 4.5). Se espera que las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumenten tras la administración concomitante con Genvoya y se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia (ver sección 4.5).

Población pediátrica

En un estudio clínico (GS-US-292-0106) en el cual se administró Genvoya a 23 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con una media de edad de 10 años (rango: 8 a 11 años), las medias de exposiciones de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida fueron más altas (20 a 80 %) que las medias de exposiciones alcanzadas en adultos (ver las secciones 4.1 y 5.2).

Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce menores exposiciones a elvitegravir (ver sección 5.2). Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcione una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.2 y 4.6).

Excipientes

Genvoya contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]) (ver sección 4.4). Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por VHB.

Elvitegravir

Elvitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A, por lo que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden alterar la exposición a elvitegravir. La administración concomitante de Genvoya con medicamentos inductores de CYP3A puede llevar a concentraciones plasmáticas disminuidas de elvitegravir y un efecto terapéutico reducido de Genvoya (ver “Uso concomitante contraindicado” y sección 4.3). Elvitegravir puede tener potencial para inducir CYP2C9 o enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas.

Cobicistat

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo de CYP3A y también es un sustrato de CYP3A. Cobicistat es también un inhibidor débil de CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Los medicamentos que inhiben CYP3A pueden reducir el aclaramiento de cobicistat, dando lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de cobicistat.

Los medicamentos que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A y tienen un elevado metabolismo de primer paso son los más susceptibles a aumentos grandes en la exposición cuando se administran de forma concomitante con cobicistat (ver “Uso concomitante contraindicado” y sección 4.3).

Cobicistat es un inhibidor de los siguientes transportadores: P-gp, proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3. La administración concomitante con medicamentos que son sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 puede llevar a concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicas e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y BCRP. Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Sin embargo, cuando se administra de forma concomitante con cobicistat en Genvoya, se alcanza prácticamente la inhibición máxima de la P-gp por cobicistat, dando lugar a una mayor disponibilidad de tenofovir alafenamida con unas exposiciones resultantes comparables a las de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado solo. De este modo, no se prevé que las exposiciones a tenofovir alafenamida tras la administración de Genvoya aumenten más cuando se utiliza en combinación con otro inhibidor de la P-gp y/o la BCRP (p. ej., ketoconazol). A partir de los datos procedentes de un estudio *in vitro*, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir *in vivo*. Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicas e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre tenofovir alafenamida y otros medicamentos es bajo. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP *in vitro*. Los inhibidores de OATP y BCRP incluyen la ciclosporina.

Uso concomitante contraindicado

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales como vasoespasmos periféricos o isquemia (p. ej., dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluida rabdomiólisis (p. ej., simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria (p. ej., midazolam administrado por vía oral o triazolam). Está contraindicada la administración concomitante de Genvoya con otros medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A como la amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos inductores de CYP3A como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias (ver sección 4.3).

Otras interacciones

Cobicistat y tenofovir alafenamida no son inhibidores de UGT1A1 humana *in vivo*. No se sabe si cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT.

Las interacciones entre los componentes de Genvoya y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Genvoya.

Tabla 1: Interacciones entre los componentes individuales de Genvoya y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día. Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p> <p>Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>Se debe realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya. Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de itraconazol no debe superar los 200 mg por día.</p> <p>Se recomienda realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con Genvoya.</p>
Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg en días alternos)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de rifabutina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66 % C_{max}: ↔</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Genvoya con rifabutina.</p> <p>Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes). Es preciso incrementar la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveítis, debido al aumento previsto de la exposición a desacetil-rifabutina. No se ha estudiado una reducción ulterior de la dosis de rifabutina. Se debe tener en cuenta que es posible que una dosis de 150 mg dos veces por semana no proporcione una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifamicina y fracaso del tratamiento.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
<p>Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)⁵</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28 %</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir/sofosbuvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Velpatasvir (100 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ⁵	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓20%</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)⁷/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)⁵</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 250% C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 21%</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.</p>
Antibióticos macrólidos		
<p>Claritromicina</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de claritromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>La dosificación de claritromicina se debe basar en el ClCr del paciente, teniendo en cuenta el efecto de cobicistat sobre el ClCr y la creatinina sérica (ver sección 4.8).</p> <p>Pacientes con ClCr igual o superior a 60 ml/min: No es necesario ajustar la dosis de claritromicina.</p> <p>Pacientes con ClCr entre 30 ml/min y 60 ml/min: Se debe reducir la dosis de claritromicina en un 50 %.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Telitromicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de Genvoya.
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 %</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 %</p> <p>Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %</p>	La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de elvitegravir y cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Genvoya con carbamazepina está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
GLUCOCORTICOIDES		
Todos los corticosteroides excepto los de uso cutáneo		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya, dando como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.</p>	<p>El uso concomitante de Genvoya y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p. ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, particularmente para un uso a largo plazo.</p>
ANTIÁCIDOS		
Suspensión antiácida que contiene magnesio/aluminio (20 ml dosis única)/Elvitegravir (50 mg dosis única)/Ritonavir (100 mg dosis única)	<p>Elvitegravir (suspensión antiácida tras ± 2 horas): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (administración simultánea): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 %</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico. Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre la administración de Genvoya y la de los antiácidos.</p> <p>Para información sobre otros fármacos reductores del ácido (p. ej., antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones), ver “Estudios realizados con otros medicamentos”.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS		
Suplementos multivitamínicos	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	Dado que cuando Genvoya se administra de forma concomitante con suplementos multivitamínicos no es posible excluir el efecto de formación de complejos catiónicos de elvitegravir, se recomienda separar por un intervalo de al menos 4 horas la administración de Genvoya y la de los suplementos multivitamínicos.
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina en los pacientes tratados con Genvoya.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Metadona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de metadona.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Buprenorfina/Naloxona (16/4 a 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>Buprenorfina: AUC: ↑ 35 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↑ 12 %</p> <p>Naloxona: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 28 %</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Drospirenona/Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>Interacción no estudiada con Genvoya.</p> <p><i>Se espera</i> Drospirenona: AUC: ↑</p>	Las concentraciones plasmáticas de drospirenona pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con medicamentos que contienen cobicistat. Se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/ Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/ Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) ⁶	<p>Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administre Genvoya de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal. El anticonceptivo hormonal debe contener al menos 30 µg de etinilestradiol y contener drospirenona o norgestimato como progestágeno o las pacientes deben usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver las secciones 4.4 y 4.6).</p> <p>Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición al progestágeno..</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
Norgestimato (0,180/0,215 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día) ⁴	<p>Norgestimato: AUC: ↑ 126 % C_{min}: ↑ 167 % C_{max}: ↑ 108 %</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↓ 25 % C_{min}: ↓ 44 % C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina (0,5 mg dosis única)/Cobicistat (150 mg dosis múltiples)	Digoxina: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando ésta se combine con Genvoya.
Disopiramida Flecainida Lidocaína sistémica Mexiletina Propafenona	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Metoprolol Timolol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los betabloqueantes pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica y puede ser necesario reducir la dosis cuando estos fármacos se administren de forma concomitante con Genvoya.
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los bloqueantes de los canales del calcio pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Genvoya.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentan	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante de Genvoya puede provocar un descenso de los niveles de exposición a elvitegravir y/o cobicistat y la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	Se pueden considerar antagonistas alternativos de los receptores de la endotelina.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán con efectos similares a los observados con otros inhibidores potentes de la P-gp.</p>	La administración concomitante de Genvoya con dabigatrán está contraindicada.
Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ACOD, que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia.</p>	No se recomienda la administración concomitante de apixabán, rivaroxabán o edoxabán con Genvoya.
Warfarina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de warfarina se pueden ver afectadas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	Se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante de Genvoya. La monitorización del INR se debe continuar durante las primeras semanas tras la suspensión del tratamiento con Genvoya.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de salmeterol, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p>	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Genvoya.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Rosuvastatina (10 mg dosis única)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89 %	Las concentraciones de rosuvastatina aumentan transitoriamente cuando se administra con elvitegravir y cobicistat. No es necesario modificar las dosis cuando rosuvastatina se administra en combinación con Genvoya.
Atorvastatina (10 mg dosis única)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabine (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↑160 % C _{min} : NC C _{max} : ↑ 132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Las concentraciones de atorvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con elvitegravir y cobicistat. Se debe comenzar con la menor dosis posible de atorvastatina, junto con una monitorización cuidadosa, cuando se administre de forma concomitante con Genvoya.
Pitavastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de pitavastatina pueden aumentar al administrarse con elvitegravir y cobicistat.	Se debe actuar con precaución cuando se administre de forma concomitante Genvoya con pitavastatina.
Pravastatina Fluvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Se prevé que las concentraciones de estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa aumenten transitoriamente cuando se administran con elvitegravir y cobicistat.	No es necesario modificar las dosis cuando se administran en combinación con Genvoya.
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante de Genvoya y lovastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Los inhibidores de la PDE-5 se metabolizan principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de sildenafil y tadalafilo, que pueden provocar reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya y sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada.</p> <p>Se debe actuar con precaución, incluyendo una consideración de reducir la dosis, cuando se administre de forma concomitante Genvoya con tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.</p> <p>Para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando se administren de forma concomitante con Genvoya, se recomiendan dosis únicas no mayores de 25 mg en 48 horas para sildenafil, de 2,5 mg en 72 horas para vardenafilo, o de 10 mg en 72 horas para tadalafilo.</p>
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ⁵	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Las concentraciones de sertralina no se ven afectadas por la administración concomitante de Genvoya. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren de forma concomitante.
Antidepresivos tricíclicos (ADT) Trazodona Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) Escitalopram	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los fármacos antidepresivos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	Se recomienda un cuidadoso ajuste progresivo de la dosis del antidepresivo y una monitorización de la respuesta al mismo.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de estos fármacos inmunosupresores pueden aumentar al administrarse con cobicistat.</p>	Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con Genvoya.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Triazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p> <p>Las concentraciones de otras benzodiazepinas, incluyendo diazepam, pueden aumentar al administrarse con Genvoya.</p> <p>Dadas las rutas de eliminación no mediadas por el CYP de lorazepam, no se prevén efectos sobre sus concentraciones plasmáticas cuando se administra de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya con triazolam está contraindicada (ver sección 4.3). Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesario reducir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones.</p>
<p>Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)</p> <p>Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única)/ Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)</p>	<p>Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Midazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Debido a la presencia de cobicistat, la administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya con midazolam administrado por vía oral está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento.</p>	<p>Puede ser necesario reducir las dosis de colchicina. Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.</p>

N/A = no aplicable

NC = no calculado

ACOD = anticoagulante oral directo

¹ Cuando se disponía de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.

² Estos estudios se realizaron con elvitegravir potenciado con ritonavir.

³ Estos son medicamentos de la misma clase para los que se pudieron predecir interacciones similares.

⁴ Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

⁵ Este estudio se realizó utilizando Genvoya.

⁶ Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida.

⁷ Este estudio se realizó con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos

De acuerdo con los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya, no se han observado ni son de prever interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre los componentes de Genvoya y los siguientes medicamentos: entecavir, famciclovir, ribavirina, famotidina y omeprazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

El uso de Genvoya se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Genvoya o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Genvoya en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de elvitegravir, cobicistat o emtricitabina, cuando se administran por separado, en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce una menor exposición a elvitegravir (ver sección 5.2). Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcione una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Lactancia

Se desconoce si elvitegravir, cobicistat o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que elvitegravir, cobicistat y tenofovir se excretan en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Genvoya no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de Genvoya en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Genvoya.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 2.396 pacientes recibieron Genvoya. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos a lo largo de 144 semanas fueron náuseas (11 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %) (datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento que recibieron Genvoya).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	sueños anormales
Poco frecuentes:	depresión ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{1,3} , prurito
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

¹ Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos para elvitegravir cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH pediátricos sobre emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1.563).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARV, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis

autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Cambios en la creatinina sérica

Cobicistat aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar a la función glomerular renal. En los estudios clínicos con Genvoya, se produjeron aumentos de la creatinina sérica en la semana 2 del tratamiento y se mantuvieron estables a lo largo de 144 semanas. En los pacientes que nunca habían recibido tratamiento, se observó un cambio medio con respecto al valor basal de $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ μ mol/l) después de 144 semanas de tratamiento. Los aumentos medios con respecto al valor basal en el grupo tratado con Genvoya fueron menores que los observados en el grupo tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 (diferencia $-0,04$, $p < 0,001$).

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En estudios en pacientes que nunca habían recibido tratamiento se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con Genvoya que en el tratado con E/C/F/TDF en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol LDL directo y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de $0,2$ ($-0,3$; $0,7$) en el grupo tratado con Genvoya y de $0,1$ ($-0,4$; $0,6$) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

Población pediátrica

La seguridad de Genvoya se evaluó a lo largo de 48 semanas en pacientes infectados por el VIH-1 adolescentes de 12 a < 18 años de edad con un peso corporal ≥ 35 kg, que nunca habían recibido tratamiento (GS-US-292-0106, $n = 50$) o virológicamente suprimidos (GS-US-292-1515, $n = 50$), y en niños virológicamente suprimidos de 8 a < 12 años de edad con un peso corporal > 25 kg (GS-US-292-0106, $n = 23$). El perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con Genvoya fue similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de Genvoya en 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ($n = 6$), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos ($n = 242$), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFG_{CG}]: 30-69 ml/min) fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112). El perfil de seguridad de Genvoya en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal (ver sección 5.1).

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de Genvoya fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de otra pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxilo en 69 de 72 pacientes) a Genvoya. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de Genvoya en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de Genvoya consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales así como la observación del estado clínico del paciente.

Dado que elvitegravir y cobicistat se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, es improbable que se eliminen de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR18.

Mecanismo de acción

Elvitegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH-1. La integrasa es una enzima codificada por el VIH-1 necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa impide la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VIH-1 en el ADN genómico del huésped, con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-1 y de la propagación de la infección viral.

Cobicistat es un inhibidor selectivo del mecanismo de las enzimas del citocromo P450 (CYP) de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por parte de cobicistat potencia la exposición sistémica a los sustratos de CYP3A, como elvitegravir, cuya biodisponibilidad resulta limitada y su semivida acortada por el metabolismo dependiente de CYP3A.

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIAN) y un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la cathepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxilo a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos. Tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la

TI del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Actividad antiviral *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida demostraron actividad antiviral sinérgica en los cultivos celulares. La sinergia antiviral se mantuvo para elvitegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida cuando se analizaron en presencia de cobicistat.

La actividad antiviral de elvitegravir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en células linfoblastoides, células monocíticas/macrofágicas y linfocitos de sangre periférica y los valores de la concentración efectiva al 50 % (CE₅₀) oscilaron entre 0,02 y 1,7 nM. Elvitegravir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O (con valores de CE₅₀ de 0,1 a 1,3 nM) y actividad frente al VIH-2 (CE₅₀ de 0,53 nM).

Cobicistat no presenta actividad antiviral detectable frente al VIH-1 y no antagoniza los efectos antivirales de elvitegravir, emtricitabina o tenofovir.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en PBMCs. Los valores de CE₅₀ para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE₅₀ de 0,007 a 1,5 µM).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislados clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMCs, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE₅₀ de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE₅₀ de 0,91 a 2,63 nM).

Resistencia

In vitro

La sensibilidad reducida a elvitegravir se asocia con mayor frecuencia a las mutaciones primarias de la integrasa T66I, E92Q y Q148R. Las mutaciones adicionales de la integrasa observadas en la selección mediante cultivos celulares fueron H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q y R263K. El VIH-1 con las sustituciones seleccionadas con raltegravir, T66A/K, Q148H/K y N155H, mostró resistencia cruzada a elvitegravir.

No se puede demostrar resistencia *in vitro* con cobicistat debido a su ausencia de actividad antiviral.

La sensibilidad reducida a emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1.

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresan una mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1. Los aislados del VIH-1 con la mutación K65R muestran una sensibilidad reducida de bajo nivel a abacavir, emtricitabina, tenofovir y lamivudina.

Pacientes sin tratamiento previo

En un análisis combinado, se realizó un genotipado en los aislados del VIH-1 del plasma de pacientes sin tratamiento previo antirretroviral tratados con Genvoya en los estudios de fase 3 GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 con ARN del VIH-1 ≥ 400 copias/ml en el momento del fracaso virológico confirmado, en la semana 144 o en el momento en el que se interrumpió de forma temprana la medicación del estudio. Hasta la semana 144, el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a

resistencia primarias a elvitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida fue observado en aislados del VIH-1 de 12 de 22 pacientes con datos genotípicos evaluables de aislados emparejados de fracaso del tratamiento basales y de Genvoya (12 de 866 pacientes [1,4 %]) en comparación con 12 de 20 aislados de fracaso del tratamiento de los pacientes con datos genotípicos evaluables del grupo de tratamiento con E/C/F/TDF (12 de 867 pacientes [1,4 %]). De los aislados del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencias en el grupo tratado con Genvoya, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 11) y K65R/N (n = 2) en la TI y T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) y N155H (n = 2) en la integrasa. De los aislados del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencias en el grupo tratado con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) y L210W (n = 1) en la TI y E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) y N155H/S (n = 3) en la integrasa. La mayoría de los aislados del VIH-1 de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que desarrollaron mutaciones de resistencia a elvitegravir desarrollaron mutaciones de resistencia tanto a emtricitabina como a elvitegravir.

En los análisis fenotípicos de los pacientes de la población de análisis de las resistencias final, 7 de 22 pacientes (32 %) tenían aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a elvitegravir en el grupo tratado con Genvoya en comparación con los aislados de VIH-1 de 7 de 20 pacientes (35 %) en el grupo tratado con E/C/F/TDF, los aislados del VIH-1 de 8 pacientes (36 %) tenían una sensibilidad reducida a emtricitabina en el grupo tratado con Genvoya en comparación con los aislados del VIH-1 de 7 pacientes (35 %) del grupo tratado con E/C/F/TDF. Un paciente del grupo tratado con Genvoya (1 de 22 [4,5 %]) y 2 pacientes del grupo tratado con E/C/F/TDF (2 de 20 [10 %]) mostraron una sensibilidad reducida a tenofovir.

En pacientes virológicamente suprimidos

Fueron identificados tres pacientes con resistencia de reciente aparición del VIH-1 a Genvoya (M184M/I; MI84I+E92G; MI84V+E92Q) hasta la semana 96 en un estudio clínico de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde una pauta que contenía emtricitabina/tenofovir disoproxilo y un tercer fármaco (GS-US-292-0109, n = 959).

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

En un estudio clínico en pacientes coinfectados por el VIH virológicamente suprimidos y hepatitis B crónica, que recibieron Genvoya durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacientes cumplieron las condiciones para un análisis de resistencia. En estos 2 pacientes, no se identificaron en el VIH-1 o el VHB sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a alguno de los componentes de Genvoya.

Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo o virológicamente suprimidos

Los virus resistentes a elvitegravir muestran diferentes grados de resistencia cruzada al inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa raltegravir, dependiendo del tipo y el número de mutaciones. Los virus que expresan las mutaciones T66I/A mantienen la sensibilidad a raltegravir, mientras que la mayoría de los demás patrones mostraron una sensibilidad reducida a raltegravir. Los virus que expresan mutaciones de resistencia a elvitegravir o raltegravir mantienen la sensibilidad a dolutegravir.

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Las mutaciones K65R y K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina.

Datos clínicos

Pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo

En los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir Genvoya (n = 866) una vez al día o elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF)

(n = 867) una vez al día. La media de edad fue de 36 años (rango 18-76), el 85 % eran hombres, el 57 % blancos, el 25 % negros y el 10 % asiáticos. El 19 % de los pacientes fueron identificados como hispanos/latinos. La media del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,5 log₁₀ copias/ml (rango 1,3-7,0) y el 23 % tenía cargas virales basales de > 100.000 copias/ml. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 427 células/mm³ (rango 0-1.360) y el 13 % tenía un recuento de células CD4+ < 200 células/mm³.

Genvoya demostró superioridad estadística en cuanto a la consecución de un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml al compararlo con E/C/F/TDF en la semana 144. La diferencia en porcentaje fue de 4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %). Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 y a las 144 semanas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados virológicos combinados de los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 en las semanas 48 y 144^{a,b}

	Semana 48		Semana 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Diferencia entre tratamientos	2,0 % (IC del 95 %: -0,7 % a 4,7 %)		4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 144	4 %	6 %	11 %	16 %
Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml por subgrupo				
Edad				
< 50 años	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 años	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Sexo				
Hombres	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Mujeres	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Raza				
Negra	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Distinta de la negra	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Carga viral basal				
≤ 100.000 copias/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 copias/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Recuento basal de células CD4+				
< 200 células/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 células/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
ARN del VIH-1 < 20 copias/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Diferencia entre tratamientos	0,4 % (IC del 95 %: -3,0 % a 3,8 %)		5,4 % (IC del 95 %: 1,5 % a 9,2 %)	

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

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive); la ventana de la semana 144 fue entre los días 966 y 1049 (ambos inclusive).

b En ambos estudios se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal (≤ 100.000 copias/ml, > 100.000 copias/ml a ≤ 400.000 copias/ml o > 400.000 copias/ml), según el recuento de células CD4+ (< 50 células/μl, 50-199 células/μl o ≥ 200 células/μl) y según la región (EEUU o fuera de EEUU).

- c Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o 144, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento de la interrupción tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.
- d Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- e Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

El incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células CD4⁺ fue de 230 células/mm³ en los pacientes tratados con Genvoya y de 211 células/mm³ en los pacientes tratados con E/C/F/TDF (p = 0,024) en la semana 48, y de 326 células/mm³ en los pacientes tratados con Genvoya y de 305 células/mm³ en los pacientes tratados con E/C/F/TDF (p = 0,06) en la semana 144.

Pacientes infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos

En el estudio GS-US-292-0109, se evaluaron la eficacia y la seguridad de cambiar desde efavirenz (EFV)/emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxililo, FTC/tenofovir disoproxililo más atazanavir (potenciado con cobicistat o con ritonavir) o E/C/F/TDF a Genvoya en un estudio abierto aleatorizado de adultos infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) (n = 1.436). Los pacientes debían haber sido suprimidos de forma estable (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) con su pauta basal durante al menos 6 meses y tenían un VIH-1 sin mutaciones de resistencia a ninguno de los componentes de Genvoya antes de incorporarse al estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a cambiar desde su tratamiento basal a Genvoya (n = 959) o a permanecer con su pauta basal antirretroviral (n = 477). Los pacientes tenían una media de edad de 41 años (rango 21-77), el 89 % eran hombres, el 67 % blancos y el 19 % negros. La media del recuento basal de células CD4⁺ era de 697 células/mm³ (rango 79-1.951). Los pacientes fueron estratificados según su pauta de tratamiento previo. En el cribado, el 42 % de los pacientes recibían FTC/tenofovir disoproxililo más atazanavir (potenciado con cobicistat o con ritonavir), el 32 % de los pacientes recibían E/C/F/TDF y el 26 % de los pacientes recibían EFV/FTC/tenofovir disoproxililo.

El cambio desde una pauta basada en tenofovir disoproxililo a Genvoya fue superior a la hora de mantener un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en comparación con permanecer con la pauta basal (Tabla 4).

Tabla 4: Resultados virológicos del estudio GS-US-292-0109 en la semana 48^a y la semana 96^b

	Semana 48		Semana 96	
	Genvoya (n = 959)	Pauta basal (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Pauta basal (n = 477)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	97%	93%	93%	89%
Diferencia entre tratamientos	4,1% (IC del 95%: 1,6% a 6,7%, p < 0,001 ^c)		3,7% (IC del 95%: 0,4% a 7,0%, p < 0,017 ^c)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml^d	1%	1%	2%	2%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48/semana 96	2%	6%	5%	9%
Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^e	1%	1%	1%	3%
Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml ^f	1%	4%	3%	6%

	Semana 48		Semana 96	
	Genvoya (n = 959)	Pauta basal (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Pauta basal (n = 477)
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	0%	< 1%	1%	< 1%
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml con la pauta de tratamiento previo				
EFV/FTC/tenofovir disoproxilo	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofovir disoproxilo más refuerzo con atazanavir	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

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

- La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive).
- La ventana de la semana 96 fue entre los días 630 y 713 (ambos inclusive).
- El valor de p para la prueba de superioridad que comparaba los porcentajes de éxito virológico fue el de la prueba de CMH estratificada según la pauta de tratamiento previa (EFV/FTC/tenofovir disoproxilo, FTC/tenofovir disoproxilo más refuerzo con atazanavir o E/C/F/TDF).
- Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o la semana 96, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento de la interrupción tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.
- Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada

En el estudio GS-US-292-0112, se evaluaron la eficacia y la seguridad de Genvoya en un estudio clínico abierto con 242 pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada (eTFG_{CG}: 30-69 ml/min). Los pacientes habían sido virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes de cambiar a Genvoya. La media de la edad fue de 58 años (rango 24-82), con 63 pacientes (26 %) ≥ 65 años. El 79 % eran hombres, el 63 % blancos, el 18 % negros y el 14 % asiáticos. El 13 % de los pacientes fueron identificados como hispanos/latinos. Basalmente, 80 pacientes (33 %) tenían una eTFG_{CG} < 50 ml/min y 162 pacientes tenían una eTFG_{CG} ≥ 50 ml/min. La mediana de la eTFG basal fue de 56 ml/min. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 664 células/mm³ (rango 126-1.813).

En la semana 144, el 83,1 % (197/237 pacientes) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml después de cambiar a Genvoya.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

En el estudio abierto GS-US-292-1249 se evaluaron la eficacia y la seguridad de Genvoya en pacientes adultos coinfectados por el VIH-1 y hepatitis B crónica. Sesenta y nueve de los 72 pacientes recibieron una terapia antirretroviral previa que contenía tenofovir disoproxilo. Al comienzo del tratamiento con Genvoya, los 72 pacientes presentaron supresión del VIH (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses, con o sin supresión del ADN del VHB, y tenían la función hepática compensada. La media de edad era de 50 años (rango 28-67), el 92% de los pacientes eran varones y el 69% eran blancos, el 18%, negros y el 10%, asiáticos. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 636 células/mm³ (rango 263-1.498). El 86% de los pacientes (62/72) presentaron supresión del VHB (ADN del VHB < 29 UI/ml) y el 42% (30/72) fueron HBeAg positivo en el momento basal.

De los pacientes que eran HBeAg positivo en el momento basal, 1/30 (3,3%) presentó seroconversión a anti-HBe en la semana 48. De los pacientes que eran positivos para AgHBs en el momento basal, 3/70 (4,3%) presentaron seroconversión a anti-HBs en la semana 48.

En la semana 48, el 92% de los pacientes (66/72) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml después de cambiar a Genvoya. El cambio medio del recuento de células CD4+ en la semana 48 con respecto al momento basal fue de -2 células/mm³. El 92% de los pacientes (66/72) tenía ADN del VHB < 29 UI/ml en la semana 48, usando un método de análisis “datos ausentes = fracaso”. De los 62 pacientes con supresión del VHB en el momento basal, la supresión se mantuvo en 59 y en 3 hubo ausencia de datos. De los 10 pacientes que no presentaron supresión del VHB en el momento basal (ADN del VHB ≥ 29 UI/ml), 7 pacientes lograron supresión, el ADN del VHB se mantuvo detectable en 2 pacientes y hubo ausencia de datos en 1 paciente.

Existen datos clínicos limitados sobre el uso de Genvoya en pacientes coinfectados por VIH/VHB sin tratamiento previo.

Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, Genvoya se asoció con reducciones más bajas de la densidad mineral ósea (DMO) comparado con E/C/F/TDF medida mediante análisis DEXA de la cadera (cambio medio: -0,8 % comparado con -3,4 %, p < 0,001) y de la columna lumbar (cambio medio: -0,9 % comparado con -3,0 %, p < 0,001) después de 144 semanas de tratamiento.

Se observaron mejorías en la DMO, 96 semanas después de cambiar a Genvoya desde una pauta que contiene tenofovir disoproxil, en comparación con el mantenimiento de la pauta que contiene tenofovir disoproxil.

Cambios en las mediciones de la función renal

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, Genvoya se asoció con un menor impacto sobre los parámetros de seguridad renal (medidos después de 144 semanas de tratamiento por la tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault y el cociente proteína/creatinina en orina, y después de 96 semanas de tratamiento por el cociente albúmina/creatinina en orina) comparado con E/C/F/TDF (ver también sección 4.4). A lo largo de 144 semanas de tratamiento, ningún sujeto interrumpió el tratamiento con Genvoya debido a un acontecimiento adverso renal aparecido durante el tratamiento comparado con 12 sujetos que interrumpieron el tratamiento con E/C/F/TDF (p < 0,001).

En los pacientes que cambiaron a Genvoya se mantuvo un perfil de seguridad renal mejorado hasta la semana 96 respecto a los pacientes que siguieron recibiendo un tratamiento con tenofovir disoproxil.

Población pediátrica

Estudio GS-US-292-0106

En el estudio GS-US-292-0106, se evaluaron la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de Genvoya en un estudio abierto con adolescentes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo de 12 a < 18 años con un peso corporal ≥ 35 kg (n = 50) en la cohorte 1 y niños virológicamente suprimidos de 8 a < 12 años con un peso corporal > 25 kg (n = 23) en la cohorte 2.

Los pacientes de la cohorte 1 tenían una media de edad de 15 años (rango: 12 a 17), el 44 % eran hombres, el 12 % asiáticos y el 88 % negros. Basalmente, la media del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,6 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 456 células/mm³ (rango: 95 a 1.110) y la mediana de CD4+% fue del 23 % (rango: 7 a 45 %). En conjunto, el 22 % tenía un ARN del VIH-1 plasmático basal > 100.000 copias/ml.

En la semana 48, la tasa de respuesta virológica a Genvoya en adolescentes infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento fue similar a las tasas de respuesta en los estudios con adultos infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento. En los pacientes tratados con

Genvoya, el 92 % (46/50) alcanzaron un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml. El aumento medio con respecto al valor basal en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 224 células/mm³. Tres pacientes tuvieron un fracaso virológico en la semana 48; no se detectó resistencia virológica a Genvoya.

Los pacientes de la cohorte 2 tenían una media de edad de 10 años (rango: 8 a 11) y un peso basal medio de 32 kg (rango: 26 a 58); el 39 % eran hombres, el 13 % asiáticos y el 78 % negros. En el momento basal, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 969 células/mm³ (rango: 603 a 1.421) y la mediana de CD4+% era del 39 % (rango: 30 a 51 %).

Después de cambiar a Genvoya, el 100% (23/23) de los pacientes de la cohorte 2 permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 48. La media del cambio del recuento y el porcentaje de células CD4+ en la semana 48 con respecto al momento basal eran de -90 células/mm³ y -1,3 %, respectivamente. Ningún paciente cumplió las condiciones para un análisis de resistencia hasta la semana 48.

Estudio GS-US-292-1515

En el estudio GS-US-292-1515, se evaluaron la eficacia y la seguridad de Genvoya en un estudio abierto con adolescentes virológicamente suprimidos, infectados por el VIH-1, de 12 a 18 años de edad con un peso corporal \geq 35 kg (n = 50).

La mediana de la edad de los pacientes en el estudio fue de 15 años (intervalo: de 12 a 17 años), el 64 % eran mujeres y el 98% eran negros. Al inicio del estudio, la mediana del recuento de células CD4+ era de 742 células/mm³ (intervalo: de 255 a 1246) y la mediana de CD4+% era de un 34 % (intervalo: del 21 al 53 %).

Después de cambiar a Genvoya, el 90 % (45/50) de los pacientes permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 48. La media del cambio del recuento y el porcentaje de células CD4+ en la semana 48 con respecto al momento basal eran de -43 células/mm³ y -0,1 %, respectivamente. Cinco pacientes tuvieron fracasos virológicos hasta el final del estudio; no se detectó resistencia fenotípica o genotípica a Genvoya.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Genvoya en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento para la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral con alimentos en pacientes infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 4 horas después de la dosis para elvitegravir, 3 horas después de la dosis para cobicistat, 3 horas después de la dosis para emtricitabina y 1 hora después de la dosis para tenofovir alafenamida. Los valores medios en estado estacionario de C_{max} , AUC_{tau} y C_{valle} (media \pm DE) en pacientes infectados por el VIH-1, respectivamente, fueron de $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ para elvitegravir, lo que genera un cociente inhibitorio de aproximadamente 10 (relación C_{valle} : IC_{95} ajustado para unión a proteínas para el virus VIH-1 de tipo salvaje). Los valores medios correspondientes al estado estacionario de C_{max} , AUC_{tau} , y C_{valle} (media \pm DE) fueron de $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ para cobicistat, $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ para emtricitabina. Los valores medios correspondientes al estado estacionario de C_{max} y AUC_{tau} para tenofovir alafenamida fueron de $0,16 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ y de $0,21 \pm 0,15$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente.

Para elvitegravir, la C_{max} y el AUC aumentaron en un 22 % y un 36 % con la comida ligera y en un 56 % y un 91 % con la comida de alto contenido graso, con respecto a las condiciones de ayuno. Los valores de exposición a cobicistat no resultaron afectados por la comida ligera y, aunque se produjo un

escaso descenso del 24 % y del 18 % en la C_{max} y el AUC respectivamente con la comida de alto contenido graso, no se observaron diferencias en su efecto de potenciación farmacológica sobre elvitegravir. Los valores de exposición a emtricitabina no resultaron afectados por las comidas ligeras o de alto contenido graso. En cuanto a las condiciones de ayuno, la administración de Genvoya con una comida ligera (unas 400 kcal, 20 % de grasa) o con una comida de alto contenido graso (unas 800 kcal, 50 % de grasa) no afectó a los valores globales de exposición a tenofovir alafenamida en un grado clínicamente relevante (aproximadamente un AUC un 15 % y un 18 % mayores con una comida ligera o de alto contenido graso, respectivamente, con respecto a las condiciones de ayuno).

Distribución

Elvitegravir se une en un 98-99 % a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el rango de 1 ng/ml a 1,6 µg/ml. La relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de 1,37.

Cobicistat se une en un 97-98 % a las proteínas plasmáticas humanas y la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de 2.

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4 % y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 µg/ml. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas es < 0,7 % y fue independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 µg/ml. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80 %.

Biotransformación

Elvitegravir sufre principalmente metabolismo oxidativo a través de CYP3A y secundariamente glucuronidación por las enzimas UGT1A1/3. Tras la administración oral de [¹⁴C]-elvitegravir potenciado, elvitegravir fue la sustancia predominante en el plasma, representando aproximadamente el 94 % de la radiactividad circulante. Los metabolitos generados mediante hidroxilación aromática y alifática o glucuronidación están presentes en niveles muy bajos, presentando una actividad antiviral considerablemente menor contra el VIH-1, y no contribuyen a la actividad antiviral global de elvitegravir.

Cobicistat se metaboliza a través de una oxidación mediada por CYP3A (mayor) y CYP2D6 (menor) y no sufre glucuronidación. Tras la administración oral de [¹⁴C]-cobicistat, el 99 % de la radiactividad circulante en plasma correspondió a cobicistat en forma inalterada.

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [¹⁴C]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86 %) y las heces (aproximadamente el 14 %). El 13 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ el 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucuronido (~ el 4 % de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80 % de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida en Genvoya dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las PBCs y más del 90 %

inferiores a las concentraciones de tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) en E/C/F/TDF.

In vitro, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A efivarencz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [¹⁴C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

Eliminación

Tras la administración oral de [¹⁴C]-elvitegravir/ritonavir, el 94,8 % de la dosis se recuperó en las heces, lo que concuerda con la excreción hepatobiliar de elvitegravir; el 6,7 % de la dosis administrada se recuperó en la orina. La mediana de la semivida plasmática terminal de elvitegravir tras la administración de E/C/F/TDF es de aproximadamente 12,9 horas.

Tras la administración oral de [¹⁴C]-cobicistat, el 86 % y el 8,2 % de la dosis se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente. La mediana de la semivida plasmática terminal de cobicistat tras la administración de E/C/F/TDF es de aproximadamente 3,5 horas y los valores de exposición a cobicistat asociados generan una C_{valle} de elvitegravir aproximadamente 10 veces mayor que el IC_{95} ajustado para unión a proteínas del virus VIH-1 de tipo salvaje.

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86 %) y en las heces (aproximadamente 14 %). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con < 1 % de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con el sexo o la raza para elvitegravir potenciado con cobicistat, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida.

Las exposiciones a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida alcanzadas en 24 pacientes adolescentes de 12 a < 18 años que recibieron Genvoya en el estudio GS-US-292-0106 fueron similares a las exposiciones alcanzadas en adultos que nunca habían recibido tratamiento después de la administración de Genvoya (Tabla 5).

Tabla 5: Farmacocinética de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos que nunca habían recibido tratamiento con antirretrovirales

	Adolescentes de 12 a < 18 años, ≥ 35 kg					Adultos				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^c	COBI ^e	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) ^b	14.424,4 (23,9)	242,8 ^c (57,8)	275,8 (18,4)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2.229,6 (19,2)	1.202,4 (35,0)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) ^d	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir
N/A = no aplicable

Los datos se presentan como medias (%CV).

a n = 24 adolescentes

b n = 23 adolescentes

c AUC_{ult}

d n = 15 adolescentes

e n = 19 adultos

f n = 539 (TAF) u 841 (TFV) adultos

La media de las exposiciones de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida alcanzadas en niños de 8 a < 12 años (> 25 kg; n = 23) que recibieron Genvoya en el estudio GS-US-292-0106 fueron superiores (20 % a 80 %) a las medias de las exposiciones alcanzadas en adultos (Tabla 6).

Tabla 6: Farmacocinética de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida en niños y adultos suprimidos virológicamente

	Niños de 8 a < 12 años, > 25 kg					Adultos				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^c	COBI ^e	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	33.813,9 (57,8) ^b	15.890,7 (51,7) ^c	20.629,2 (18,9) ^b	332,9 ^d (44,8)	440,2 (20,9)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3.055,2 (38,7)	2.079,4 (46,7)	3.397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	N/A	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir

N/A = no aplicable

Los datos se presentan como medias (%CV).

a n = 23 niños

b n = 22 niños

c n = 20 niños

d AUC_{ult}

e n = 19 adultos

f n = 539 (TAF) u 841 (TFV) adultos

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elvitegravir, cobicistat, tenofovir alafenamida o tenofovir entre los individuos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado > 15 pero < 30 ml/min) en los estudios de elvitegravir potenciado con cobicistat o de tenofovir alafenamida, respectivamente. La exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg•h/ml).

Insuficiencia hepática

Tanto elvitegravir como cobicistat se metabolizan y eliminan principalmente por vía hepática.

Se realizó un estudio de la farmacocinética de elvitegravir potenciado con cobicistat en pacientes no

infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada y los individuos con función hepática normal. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat.

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son más bajas que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrigen por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unido a proteínas (libre) son similares en pacientes con insuficiencia hepática grave y en sujetos con función hepática normal.

Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en los pacientes con infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C. Escasos datos procedentes de análisis farmacocinéticos poblacionales (n = 24) indicaron que la infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o C no produce un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a elvitegravir potenciado.

Embarazo y posparto

Los resultados notificados en un estudio prospectivo (IMPAACT P1026s) mostraron que el tratamiento con pautas que contienen cobicistat y elvitegravir durante el embarazo produce menores exposiciones a elvitegravir y cobicistat (Tabla 7).

Tabla 7. Cambios en los parámetros farmacocinéticos del estudio IMPAACT P1026s para elvitegravir y cobicistat en mujeres que reciben pautas de tratamiento que contienen cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo frente a los datos pareados posparto

Comparación con los datos pareados posparto, n	Media del cambio % de los parámetros farmacocinéticos de elvitegravir ^a			Media del cambio % de los parámetros farmacocinéticos de cobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = segundo trimestre; 3T = tercer trimestre; PP =posparto

a comparaciones pareadas

b p<0,10 frente al posparto

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Elvitegravir fue negativo en una prueba de mutagenicidad bacteriana *in vitro* (test de Ames) y en un estudio de micronúcleos de rata *in vivo* en dosis de hasta 2.000 mg/kg. En una prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro*, elvitegravir fue negativo con activación metabólica; sin embargo, sin activación se observó una respuesta equívoca.

Cobicistat no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad. Los estudios *ex vivo* en conejos y los estudios *in vivo* en perros sugieren que cobicistat presenta un bajo potencial de prolongación del QT y puede prolongar ligeramente el intervalo PR y reducir la función ventricular izquierda a concentraciones al menos 11 veces más altas que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de 150 mg. En un estudio clínico en seres humanos con 35 individuos sanos, los ecocardiogramas realizados en la situación basal y tras recibir 150 mg de cobicistat una vez al día durante al menos 15 días no indicaron cambios clínicamente significativos en la función ventricular izquierda.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos con cobicistat no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, se observó un aumento de la pérdida post-implantación y una disminución del peso fetal en las ratas asociados con reducciones significativas del peso corporal materno a dosis de 125 mg/kg/día.

Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Elvitegravir, cobicistat y emtricitabina han demostrado todos ellos un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la densidad mineral ósea en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de Genvoya. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de Genvoya.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxil redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa (en forma de monohidrato)
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Dióxido de silicio
Lauril sulfato sódico
Estearato magnésico

Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Polietilenglicol (E1521)
Talco (E553b)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con una cápsula de cierre de seguridad de polipropileno y rosca continua, a prueba de niños, recubierto con una funda de lámina de aluminio activado por inducción que contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice y un relleno de poliéster.

Este medicamento está disponible en envases de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y en envases de 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1061/001
EU/1/15/1061/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO Y DE LA CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos

90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película
90 (3 frascos de 30) comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Mantener el frasco perfectamente cerrado.**

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1061/001 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1061/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Genvoya [Solo en el embalaje exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [Solo en el embalaje exterior]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}
[Solo en el embalaje exterior]

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Genvoya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Genvoya
3. Cómo tomar Genvoya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Genvoya
6. Contenido del envase e información adicional

Si le han recetado Genvoya a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en este caso, cuando lea “usted” sustitúyalo por “su hijo”).

1. Qué es Genvoya y para qué se utiliza

Genvoya contiene cuatro principios activos:

- **elvitegravir**, un medicamento antirretroviral conocido como inhibidor de la integrasa
- **cobicistat**, un reforzador (potenciador farmacocinético) de los efectos de elvitegravir
- **emtricitabina**, un medicamento antirretroviral conocido como nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (INTI)
- **tenofovir alafenamida**, un medicamento antirretroviral conocido como nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (INtTI)

Genvoya es un comprimido único para el **tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)** en adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad o mayores, que pesen al menos 25 kg.

Genvoya reduce la cantidad de VIH presente en el organismo. Esto mejora el sistema inmunitario y disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Genvoya

No tome Genvoya:

- **Si es alérgico al elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamida** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).

- **Si está tomando uno de estos medicamentos:**
 - **alfuzosina** (utilizado para tratar el aumento de tamaño de la próstata)
 - **dabigatrán** (utilizado para prevenir y tratar coágulos de sangre)
 - **amiodarona, quinidina** (utilizados para corregir los latidos cardiacos irregulares)
 - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína** (utilizados para prevenir las crisis convulsivas)
 - **rifampicina** (utilizado para prevenir y tratar la tuberculosis y otras infecciones)
 - **dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizados para tratar las migrañas)
 - **cisaprida** (utilizado para aliviar ciertos problemas de estómago)
 - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad) o productos que la contengan
 - **lovastatina, simvastatina** (utilizados para reducir el colesterol en sangre)
 - **pimozida, lurasidona** (utilizados para tratar pensamientos o sentimientos anómalos)
 - **sildenafil** (cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar, una enfermedad del pulmón que dificulta la respiración)
 - **midazolam** administrado por vía oral, **triazolam** (utilizados para ayudar a dormir y/o aliviar la ansiedad)

→ Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, **no tome Genvoya y consulte a su médico inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando Genvoya.

Mientras esté tomando este medicamento **aún puede transmitir el VIH a los demás**, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando Genvoya podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Genvoya:

- **Si tiene problemas hepáticos o antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó C, tratados con antirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas severas y potencialmente mortales. Si padece infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente la mejor pauta de tratamiento para usted.

Si padece infección por hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de Genvoya. Es importante que no deje de tomar Genvoya sin hablar antes con su médico: ver sección 3, *No interrumpa el tratamiento con Genvoya.*
- **Si presenta intolerancia a la lactosa** (ver *Genvoya contiene lactosa* más adelante en esta sección).

Mientras esté tomando Genvoya

Una vez que empiece a tomar Genvoya, esté atento a:

- **Signos de inflamación o infección**
- **Dolor articular, rigidez o problemas óseos**

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.** Para más información, ver sección 4, *Posibles efectos adversos.*

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de 5 años de edad o menores, o que pesen menos de 25 kg independientemente de la edad. No se ha estudiado todavía el uso de Genvoya en niños de 5 años de edad o menores.

Otros medicamentos y Genvoya

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Genvoya puede interactuar con otros medicamentos. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de Genvoya o de otros medicamentos se pueden ver afectados. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos que nunca se deben tomar con Genvoya:

- **alfuzosina** (utilizado para tratar el aumento de tamaño de la próstata)
- **amiodarona, quinidina** (utilizados para corregir los latidos cardiacos irregulares)
- **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína** (utilizados para prevenir las crisis convulsivas)
- **dabigatrán** (utilizado para prevenir y tratar coágulos de sangre)
- **rifampicina** (utilizado para prevenir y tratar la tuberculosis y otras infecciones)
- **dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizados para tratar las migrañas)
- **cisaprida** (utilizado para aliviar ciertos problemas de estómago)
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, un remedio herbal utilizado para la depresión y la ansiedad) o productos que lo contengan
- **lovastatina, simvastatina** (utilizados para reducir el colesterol en sangre)
- **pimozida** (utilizado para tratar pensamientos o sentimientos anómalos)
- **sildenafil** (cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar, una enfermedad del pulmón que dificulta la respiración)
- **midazolam** administrado por vía oral, **triazolam** (utilizados para ayudar a dormir y/o aliviar la ansiedad)

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome Genvoya e informe a su médico inmediatamente.**

Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis B:

No debe tomar Genvoya con medicamentos que contengan:

- **tenofovir alafenamida**
- **tenofovir disoproxilo**
- **lamivudina**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Consulte con su médico** si está tomando alguno de estos medicamentos.

Otros tipos de medicamentos:

Consulte con su médico si está tomando:

- **antifúngicos**, utilizados para tratar las infecciones por hongos, como por ejemplo:
 - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol
- **antibióticos**, utilizados para tratar las infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis, que contengan:
 - rifabutina, claritromicina y telitromicina
- **antidepresivos**, utilizados para tratar la depresión:
 - medicamentos que contengan trazodona o escitalopram
- **sedantes e hipnóticos**, utilizados para tratar la ansiedad:
 - buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, furazepam, zolpidem y lorazepam

- **inmunosupresores**, utilizados para controlar la respuesta inmunitaria del organismo tras un trasplante, como por ejemplo:
 - ciclosporina, sirolimus y tacrolimus
- **corticosteroides** incluidos:
 - betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona.
 Estos medicamentos se usan para tratar alergias, asma, enfermedades inflamatorias del intestino, afecciones inflamatorias de los ojos, articulaciones y músculos, y otras afecciones inflamatorias. Si no se pueden usar alternativas, sólo se debe usar después de una evaluación clínica y con un estrecho seguimiento por parte de su médico para evaluar los efectos adversos de los corticosteroides.
- **medicamentos utilizados para tratar la diabetes:**
 - metformina
- **píldora anticonceptiva**, utilizada para evitar el embarazo
- **medicamentos para la disfunción eréctil**, utilizados para tratar la impotencia, como por ejemplo:
 - sildenafil, tadalafil y vardenafil
- **medicamentos para el corazón**, como por ejemplo:
 - digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona, metoprolol, timolol, amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino y verapamilo
- **medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial pulmonar:**
 - bosentan y tadalafil
- **anticoagulantes**, utilizados para prevenir y tratar coágulos de sangre, como por ejemplo:
 - apixabán, edoxabán, rivaroxabán y warfarina
- **broncodilatadores**, utilizados para tratar el asma y otros problemas relacionados con los pulmones:
 - salmeterol
- **medicamentos para reducir el colesterol**, como por ejemplo:
 - atorvastatina y pitavastatina
- **medicamentos utilizados para tratar la gota:**
 - colchicina

→ **Informe a su médico si está tomando estos u otros medicamentos.** No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

- **antiácidos**, utilizados para tratar los ardores gástricos o el reflujo ácido (ver también la sección 3, *Cómo tomar Genvoya*).

→ **Si está tomando un antiácido o un suplemento multivitamínico**, tómelo al menos 4 horas antes o al menos 4 horas después de Genvoya.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Informe a su médico inmediatamente si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.** Las mujeres embarazadas no deben tomar Genvoya. La cantidad de este medicamento en sangre puede disminuir durante el embarazo, lo que puede hacer que deje de funcionar correctamente.
- **Utilice un método eficaz de contracepción** mientras esté tomando Genvoya.
- **No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Genvoya.** Esto se debe a que algunos de los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Genvoya puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con Genvoya, no conduzca, monte en bicicleta ni maneje herramientas o máquinas.

Genvoya contiene lactosa

Si presenta intolerancia a la lactosa o a otros azúcares, dígaselo a su médico. Genvoya contiene lactosa monohidrato. Si presenta intolerancia a la lactosa, o a otros azúcares, hable con su médico antes de tomar este medicamento.

→ Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, **consulte a su médico antes de empezar a tomar Genvoya.**

3. Cómo tomar Genvoya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

Adultos: un comprimido al día con alimentos

Adolescentes y niños de 6 años de edad o mayores, que pesen al menos 25 kg: un comprimido al día con alimentos

No mastique ni machaque el comprimido.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede partirlo en dos mitades. Trague las dos mitades del comprimido una después de la otra para tomar la dosis completa. No guarde el comprimido partido.

Tome siempre la dosis recomendada por su médico. Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.

No tome antiácidos ni multivitamínicos al mismo tiempo que Genvoya. Si está tomando un antiácido como hidróxido de aluminio/magnesio o un **suplemento multivitamínico**, tómelo al menos 4 horas antes o al menos 4 horas después de Genvoya.

Si toma más Genvoya del que debe

Si toma accidentalmente más de la dosis recomendada de Genvoya, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

Consulte inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

Si olvidó tomar Genvoya

Es importante que no olvide una dosis de Genvoya.

Si olvida una dosis:

- **Si se da cuenta en las 18 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma Genvoya, tiene que tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre con alimentos. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.

- **Si se da cuenta 18 horas o más** después de la hora a la que normalmente toma Genvoya, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, con alimentos, a la hora habitual.

Si vomita antes de que transcurra 1 hora tras haber tomado Genvoya, tome otro comprimido con alimentos.

Si interrumpe el tratamiento con Genvoya

No interrumpa el tratamiento con Genvoya sin hablar antes con su médico. Interrumpir Genvoya puede afectar gravemente a su respuesta a tratamientos futuros. Si se interrumpe Genvoya por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Genvoya.

Cuando vea que le queda poca cantidad de Genvoya, acuda a su médico o farmacéutico para que le proporcione más. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante un corto periodo de tiempo. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

Si tiene tanto una infección por VIH como hepatitis B, es especialmente importante no suspender su tratamiento con Genvoya sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir un empeoramiento de su hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

→ **Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Cuando se trata la infección por el VIH, no siempre es posible distinguir si algunos de los efectos no deseados se deben a Genvoya o a otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo o a la enfermedad causada por el VIH por sí misma.

Posibles efectos adversos graves: informe a un médico inmediatamente

- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.
- Se pueden producir también **trastornos autoinmunitarios**, en los que el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo, después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
 - debilidad muscular
 - debilidad que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco

- palpitaciones, temblor o hiperactividad

→ Si nota cualquiera de los efectos adversos descritos más arriba, informe a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- ganas de vomitar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- sueños anormales
- dolor de cabeza
- mareo
- diarrea
- vómitos
- dolor de estómago
- gases (*flatulencia*)
- erupción
- cansancio (*fatiga*)

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- baja cantidad de glóbulos rojos (*anemia*)
- depresión
- problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (*dispepsia*)
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (*angioedema*)
- picazón (*prurito*)

→ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento contra el VIH

La frecuencia de los siguientes efectos adversos no es conocida (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como Genvoya pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis* (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmunitario muy débil y tener sobrepeso pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
 - rigidez articular
 - molestias y dolor articular (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro)
 - dificultades para moverse

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Genvoya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Genvoya

Los principios activos son elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido recubierto con película de Genvoya contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Los demás componentes son

Núcleo del comprimido:

Lactosa (en forma de monohidrato), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio, lauril sulfato sódico, estearato magnésico.

Cubierta pelicular:

Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), polietilenglicol (E1521), talco (E553b), laca de aluminio índigo carmín (E132), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Genvoya, son comprimidos de color verde, en forma de cápsula, marcados en una de las caras con “GSI” y en la otra con el número “510”. Genvoya se presenta en frascos de 30 comprimidos (con un desecante de gel de sílice que se debe conservar en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos). El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tragar.

Este medicamento está disponible en envases de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y en envases de 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}> <{mes AAAA}>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.