

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 58 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. Genvoya se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento (ver sección 5.2).

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Genvoya se debe evitar, se puede utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2). En los días de hemodiálisis, Genvoya se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Genvoya se debe evitar en pacientes con ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Genvoya en estas poblaciones.

No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas en niños menores de 12 años de edad con insuficiencia renal ni en menores de 18 años con nefropatía terminal.

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.

Forma de administración

Genvoya se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). Debido a que el comprimido recubierto con película tiene un sabor amargo, se recomienda no masticarlo ni triturarlo. Para pacientes que no pueden tragar el comprimido entero, este se puede dividir por la mitad y las dos mitades 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.

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
- agente modificador de lípidos: lomitapida
- neurolepticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inhibidores de la PDE-5: sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

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) (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).

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Genvoya, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con Genvoya en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Genvoya se debe evitar pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los

posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de Genvoya en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas (ver las secciones 4.8 y 5.2).

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 sección 4.6).

Excipientes

Genvoya contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 [IP] 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 y/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 tienen uno o varios metabolitos activos formados por el CYP3A pueden provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos.

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 clínicos 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 clínicos 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 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 vasoespasmio periférico 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 amiodarona, lomitapida, 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	<p>Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 67 % C_{max}: ↔</p> <p>Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>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.</p>
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
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>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>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	<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.
ANTIÉPILEPTICOS		
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>	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		
Corticosteroides		
<p>Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).</p>	<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> <p>Para la administración concomitante de corticosteroides administrados por vía cutánea sensibles a la inhibición de CYP3A, consulte la información de prescripción del corticosteroide para conocer las condiciones o usos que aumentan su absorción sistémica.</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 o SUPLEMENTOS ORALES QUE CONTIENEN CATIONES POLIVALENTES (p. ej., Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
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.</p>	<p>Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre la administración de Genvoya y la de los antiácidos, medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes.</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>
Suplementos de calcio o hierro (incluidos los multivitamínicos) Otros antiácidos que contienen cationes Laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos reguladores del pH	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Se prevé que las concentraciones plasmáticas de elvitegravir sean más bajas con antiácidos, medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico.</p>	
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	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)	<p>Metadona: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	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}: ↔</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.

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
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Drospirenona/Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	Interacción no estudiada con Genvoya. <i>Se espera</i> Drospirenona: AUC: ↑	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	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	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). Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición alprogestágeno.
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	Norgestimato: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Etinilestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
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	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica 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
ANTIHIPERTENSIVOS		
Metoprolol Timolol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los betabloqueantes pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	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	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los bloqueantes de los canales del calcio pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Genvoya.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentan	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. 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.	Se pueden considerar antagonistas alternativos de los receptores de la endotelina.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. 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.	La administración concomitante de Genvoya con dabigatrán está contraindicada.
Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. 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.	No se recomienda la administración concomitante de apixabán, rivaroxabán o edoxabán 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
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.
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS		
Clopidogrel	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Se prevé que la administración concomitante de clopidogrel con cobicistat disminuya la concentración plasmática del metabolito activo de clopidogrel, lo que puede disminuir la actividad antiagregante plaquetaria de clopidogrel.</p>	No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con Genvoya.
Prasugrel	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>No se prevé que Genvoya tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de prasugrel.</p>	No se requiere un ajuste de la dosis de prasugrel.
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.
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)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 38 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89 %</p>	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.

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
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} : N/A 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).
AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS		
Lomitapida	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Lomitapida es altamente dependiente del CYP3A para su metabolismo, y la administración concomitante con Genvoya puede causar unas concentraciones elevadas de lomitapida y posiblemente una elevación marcada de las transaminasas.	La administración concomitante con lomitapida 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>
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	<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

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, existe 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 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 sección 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

La influencia de Genvoya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. 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 con Genvoya y en la experiencia poscomercialización. 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 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según la clasificación por órganos y sistemas 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:	ideas de suicidio e intento de suicidio (en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica preexistente), 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 ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴
<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 productos que contienen emtricitabina.

4 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenamida.

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 disoproxilato (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

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con Genvoya fue similar al de los adultos. 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 7 a < 12 años de edad con un peso corporal > 25 kg (GS-US-292-0106, $n = 52$).

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 [e TFG_{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).

La seguridad de Genvoya se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos con nefropatía terminal (e TFG_{CG} < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con Genvoya (ver sección 5.2)

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

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 (INI) 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 (ITIANt) y un profármaco fosfonamido 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 catepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxilo a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) (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 PBMC. 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, PBMC, 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; M184I+E92G; M184V+E92Q) hasta la semana 96 en un estudio clínico de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde una pauta que contenía emtricitabina/tenofovir disoproxilato 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 INI 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 disoproxilato (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 ^c	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 %)

	Semana 48		Semana 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
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 disoproxilo fumarato

- 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).
- 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).
- 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.
- Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o 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.

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 disoproxilo, FTC/tenofovir disoproxilo 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 estado 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 a Genvoya en el momento basal (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 disoproxilo 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 disoproxilo.

El cambio desde una pauta basada en tenofovir disoproxilo 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 viroológicos 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%
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

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

b La ventana de la semana 96 fue entre los días 630 y 713 (ambos inclusive).

c 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).

d 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.

e Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o 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.

f 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 estado 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.

En el estudio GS-US-292-1825, se evaluaron la eficacia y seguridad de Genvoya en un estudio clínico abierto, de un solo brazo en el que 55 adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (eTFG_{CG} < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica durante al menos 6 meses antes de cambiar a Genvoya. Los pacientes estaban virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del cambio a Genvoya.

La media de la edad fue de 48 años (rango 23-64). El 76% eran hombres, el 82% negros y el 18% blancos. El 15% de los pacientes se identificaron como hispanos/latinos. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 545 células/mm³ (rango 205-1473). En la semana 48, el 81,8% (45/55 pacientes) seguían con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml tras cambiar a Genvoya. No hubo cambios clínicamente significativos en los resultados de laboratorio de los lípidos en los pacientes en ayunas que cambiaron 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 disoproxil. 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, 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 HBsAg 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 \geq 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 7 a < 12 años con un peso corporal > 25 kg ($n = 52$) 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 $4,6 \log_{10}$ 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 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: 7 a 11) y un peso basal medio de 32 kg (rango: 26 a 58); el 42 % eran hombres, el 25 % asiáticos y el 71 % negros. En el momento basal, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 926 células/mm³ (rango: 336 a 1.611) y la mediana de CD4+% era del 38 % (rango: 23 a 51 %).

Después de cambiar a Genvoya, el 98 % (51/52) 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 -66 células/mm³ y -0,6 %, respectivamente. Uno de los 52 pacientes cumplió los criterios de inclusión en la población de análisis de resistencia hasta la semana 48; no se detectó resistencia emergente a Genvoya 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 ≥ 35 kg ($n = 50$).

La mediana de la edad de los pacientes en el estudio fue de 15 años (rango: 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 (rango: 255 a 1246) y la mediana de CD4+% era del 34 % (rango: 21 a 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 una comida ligera y en un 56 % y un 91 % con una comida de alto contenido graso, con respecto a las condiciones de ayuno. Los valores de exposición a cobicistat no resultaron afectados por una comida ligera y, aunque se produjo un escaso descenso del 24 % y del 18 % en la C_{max} y el AUC respectivamente con una 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 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 humanas fue < 4 % y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 $\mu\text{g/ml}$. 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 humanas es < 0,7 % y fue independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas

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

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

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir 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 ml/min y < 30 ml/min) en estudios de fase I de elvitegravir reforzado con cobicistat o de tenofovir alafenamida, respectivamente. En un estudio de fase I aparte de emtricitabina sola, la exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) que en sujetos con función renal normal (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). No se ha establecido la seguridad de Genvoya en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min).

En el estudio GS-US-292-1825, la exposición a emtricitabina y tenofovir en 12 pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica que recibieron Genvoya fue significativamente mayor que en pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elvitegravir, cobicistat ni tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica, en comparación con los sujetos con función renal normal. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con Genvoya (ver sección 4.8).

No se dispone de datos farmacocinéticos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina ni tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que no reciben hemodiálisis crónica. No se ha establecido la seguridad de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina ni tenofovir alafenamida en estos pacientes.

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 ensayo 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 ensayos 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 preclínicos 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 preclínicos 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 con exposiciones 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 ensayos 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 disoproxilo, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxilo. 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 disoproxilo 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 (E460)
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Dióxido de silicio (E551)
Lauril sulfato sódico
Estearato magnésico

Recubrimiento con película

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
Fecha de la última renovación: 17/septiembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2021

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