



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3772-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 19 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-008935-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008935-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en la Argentina por la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GENVOYA / EMTRICITABINA – COBICISTAT – ELVITEGRAVIR – TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, EMTRICITABINA 200 mg – COBICISTAT 150 mg – ELVITEGRAVIR 150 mg – TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 11,2 mg (equivalente a 10 mg de TENOFOVIR ALAFENAMIDA); aprobada por Certificado N° 58.254.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en la Argentina por la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GENVOYA / EMTRICITABINA – COBICISTAT – ELVITEGRAVIR – TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, EMTRICITABINA 200 mg – COBICISTAT 150 mg – ELVITEGRAVIR 150 mg – TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 11,2 mg (equivalente a 10 mg de TENOFOVIR ALAFENAMIDA); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-08130113-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.254 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

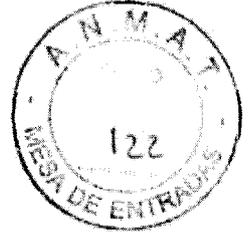
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008935-17-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.19 09:23:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.19 09:23:13 -03'00'

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

GENVOYA™

**ELVITEGRAVIR 150 mg - COBICISTAT 150 mg - EMTRICITABINA 200 mg -
TENOFIVIR ALAFENAMIDA FUMARATO - 11.2 mg (equivalente a 10 mg de
TENOFIVIR ALAFENAMIDA)**

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Elvitegravir.....	150 mg
Cobicistat (en dióxido de silicio).....	150 mg
Emtricitabina.....	200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....	11.2 mg
(equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida)	

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco*, Colorante FD&C azul N°2*, Óxido de hierro amarillo (CIN°77492)*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II verde 85F110095.

Excipientes con efecto conocido:

GENVOYA™ contiene lactosa monohidrato.

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

2. INDICACIONES Y USO

GENVOYA™ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con 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.

3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de GENVOYA™ contienen elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato.

Elvitegravir es un inhibidor de la transferencia de las cadenas de la integrasa del VIH-1. La integrasa es una enzima codificada por el VIH-1 necesaria para la replicación 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

GENVADOR S.A.
Gustavo J. Ostuni
Calle 14
C.N.I. 13.613.713

GENVADOR S.A.
IF-2018-08126541-APND-
Inspección Técnica
I. a. N° 9867



elvitegravir. Emtricitabina es un inhibidor análogo de nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Tenofovir alafenamida es un inhibidor análogo de nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) y un profármaco fosfonoamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato).

Los comprimidos de GENVOYA™ son de color verde, en forma de cápsula, marcado en una de las caras del comprimido con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "510".

Los comprimidos de GENVOYA™ se administran por vía oral. 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. Los comprimidos también incluyen los siguientes excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de silicio, Lauril sulfato sódico, Estearato magnésico. Los comprimidos están recubiertos con Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Colorante FD&C Blue N°2, Óxido de hierro amarillo.

3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.2.1 Mecanismo de acción

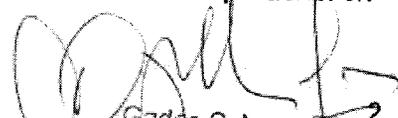
Elvitegravir es un inhibidor de la transferencia de las cadenas de la integrasa del VIH-1. La integrasa es una enzima codificada por el VIH-1 necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa impide la integración del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del huésped, con el consiguiente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

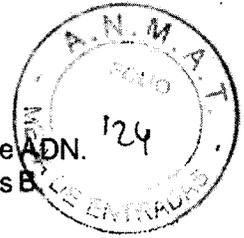
Cobicistat es un inhibidor selectivo del mecanismo de las enzimas del citocromo P450 (CYP) de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por parte de cobicistat potencia la exposición sistémica a los sustratos de CYP3A, como elvitegravir, cuya biodisponibilidad resulta limitada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

Emtricitabina es un inhibidor análogo de nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) 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 análogo de nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) y un profármaco fosfonoamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la cathepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que TDF para concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos. Tenofovir intracelular es subsecuentemente fosforilado al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en


Gador S.A.
Apoдрado
D.N.I. 13.873.710


Gador S.A.
Olga N. Crego
IF-2018-08126541-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT
Mat. N° 9957



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 virus de la hepatitis B.

3.2.2 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 $C_{máx}$, AUC_{tau} y $C_{mín}$ (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 $C_{mín}$: IC_{95} ajustado para unión a proteínas para el virus VIH-1 de tipo salvaje). Los valores medios correspondientes al estado estacionario de $C_{máx}$, AUC_{tau} , y $C_{mín}$ (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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ y el AUC aumentaron en un 22% y un 36% con la comida ligera y en un 56% y un 91% con la comida de alto contenido graso, con respecto a las condiciones de ayuno. Los valores de exposición a cobicistat no resultaron afectados por la comida ligera y, aunque se produjo un escaso descenso del 24% y del 18% en la $C_{máx}$ y el AUC respectivamente con la comida de alto contenido graso, no se observaron diferencias en su efecto de potenciación farmacológica sobre elvitegravir. Los valores de exposición a emtricitabina no resultaron afectados por las comidas ligeras o de alto contenido graso. En cuanto a las condiciones de ayuno, la administración de GENVOYA™ con una comida ligera (unas 400 kcal, 20% de grasa) o con una comida de alto contenido graso (unas 800 kcal, 50% de grasa) no afectó 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, en comparación 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 intervalo 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 fue $< 4\%$ y resultó independiente de la concentración en el intervalo 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.

GADOR S.A.
Aprobado
D.N.I. 13.673.717

Gador S.A.
Olga V. Greco
IF-2018-08126541-AR-NDERM#ANMAT
Mat. N° 9987



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

Biotransformación

Elvitegravir sufre principalmente metabolismo oxidativo mediante 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, demostrando una actividad antiviral considerablemente menor contra el VIH-1, y no contribuyen a la actividad antiviral global de elvitegravir.

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

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

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida en GENVOYA™ dio lugar a concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las CMSP y concentraciones de tenofovir en plasma con reducción mayor al 90% en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (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

GADOR S.A.
Gustavo N. Greco
Instituto de Derecho
C.N.L. 13.673.712

Gador S.A. 4
Olga N. Greco
IF-2018-08126544-AR-ANMAT
Mat. N° 5957



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 vida media 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 vida media 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_{min} 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 vida media 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 vida media 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.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de pacientes infectados por el VIH en los estudios de fase 2 y fase 3 de GENVOYA™ mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (12 a 82 años), la misma no tenía un efecto clínicamente relevante sobre las exposiciones a tenofovir alafenamida.

Las exposiciones a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida alcanzadas en 24 pacientes pediátricos 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 1).


Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.673.711


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
5
IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT



Tabla 1: Farmacocinética de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos que nunca habían recibido tratamiento con antirretrovirales

	Adolescentes					Adultos				
	GENVOYA™					GENVOYA™				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/mL)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) ^b	14.424,4 (23,9)	242,8 (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 _{máx} (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; n = 19 adultos

b n = 23 adolescentes

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

d n = 15 adolescentes

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

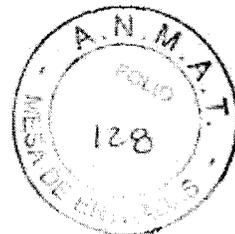
Tanto elvitegravir como cobicistat se metabolizan y eliminan principalmente por vía hepática. Se realizó un estudio de la farmacocinética de elvitegravir potenciado con cobicistat en pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada y los individuos con función hepática normal. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat.

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

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

Apoderado
C.N.I. 13.673.713

Gador S.A.
Directora Técnica
Mat. N° 9957
IF-2018-08126541-APN-ADERM#ANMAT



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.

3.2.3 Microbiología

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 aislamientos 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 aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en CMSP. 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).

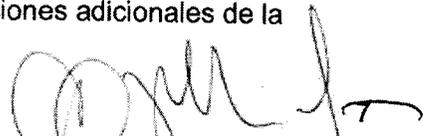
La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislamientos clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, CMSP, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE₅₀ de tenofovir alafenamida oscilaron entre 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


Gustavo H. Osturi
Apoderado
C.N.I. 13.E.73.710


IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT
Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9967



integrasa observadas en la selección mediante cultivos celulares fueron H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q y R263K. El VIH-1 con las sustituciones seleccionadas por 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.

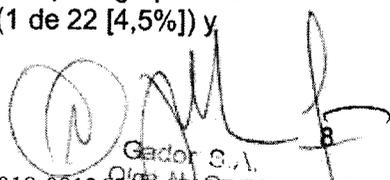
Los aislamientos del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresan una mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1. Los aislamientos del VIH-1 con la mutación K65R muestran una sensibilidad reducida de bajo nivel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

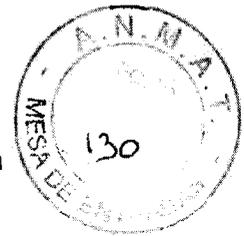
Pacientes que no han recibido tratamiento previo

En un análisis combinado, se realizó la genotipificación en los aislamientos del VIH-1 del plasma de pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo 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 con resistencia primaria a elvitegravir, emtricitabina o tenofovir alafenamida fue observado en aislamientos del VIH-1 de 12 de 22 pacientes con datos genotípicos evaluables a partir de aislamientos emparejados al inicio y luego del fracaso del tratamiento con GENVOYA™ (12 de 866 pacientes [1.4%]) en comparación con 12 de 20 aislamientos con fracaso al tratamiento en pacientes con datos genotípicos evaluables del grupo de tratamiento con E/C/F/TDF (12 de 867 pacientes [1,4%]). De los aislamientos del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencia 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 aislamientos del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencia en el grupo tratado con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 9) y 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 aislamientos 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 aislamientos del VIH-1 con sensibilidad reducida a elvitegravir en el grupo tratado con GENVOYA™ en comparación con los aislamientos del VIH-1 de 7 de 20 pacientes (35%) en el grupo tratado con E/C/F/TDF, y los aislamientos del VIH-1 de 8 pacientes (36%) tenían una sensibilidad reducida a emtricitabina en el grupo tratado con GENVOYA™ en comparación con los aislamientos 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


Apoderado
D.N.I. 13.633.713


Gador S.A.
IF-2018-0812654E-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. N° 9957



2 pacientes del grupo tratado con E/C/F/TDF (2 de 20 [10%]) mostraron una sensibilidad reducida a tenofovir.

En pacientes suprimidos virológicamente

Fueron identificados tres pacientes con resistencia de reciente aparición del VIH-1 a GENVOYA™ fue identificado (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) hasta la semana 96 en un ensayo clínico de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde una pauta que contenía emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y un tercer fármaco (GS-US-292-0109, n = 959).

Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento previo o suprimidos virológicamente

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

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

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

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Dosis recomendada

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg

Un comprimido que se debe tomar una vez al día con alimentos.

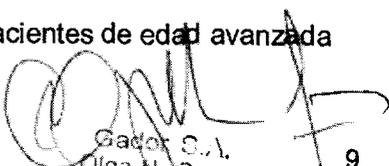
Si el paciente omite una dosis de GENVOYA™ en el plazo de 18 horas desde el horario normal de administración, debe tomar GENVOYA™ lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de GENVOYA™ por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida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

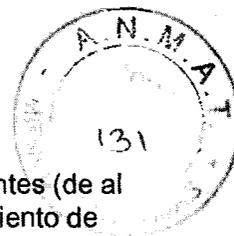
Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar GENVOYA™, debe tomar otro comprimido.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de GENVOYA™ en pacientes de edad avanzada (ver secciones 3.2.2 y 8).


Gustavo H. Oca
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gader S.A.
Olga N. Greco
Directora
IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT



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 (CICr) \geq 30 mL/min.

GENVOYA™ no se debe iniciar en pacientes con un CICr estimado $<$ 30 mL/min, ya que se dispone de datos limitados sobre el uso de GENVOYA™ en esta población (ver secciones 3.2.2 y 8).

El tratamiento con GENVOYA™ se debe suspender en los pacientes cuyo CICr estimado descienda por debajo de 30 mL/min durante el tratamiento (ver secciones 3.2.2 y 8).

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 lo tanto, no se recomienda el uso de GENVOYA™ en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 3.2.2 y 7.1).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de GENVOYA™ en niños menores de 12 años de edad o que pesen $<$ 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

GENVOYA™ se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 3.2.2). El comprimido recubierto con película no se debe masticar, triturar ni partir.

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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".

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.

6. CONTRAINDICACIONES

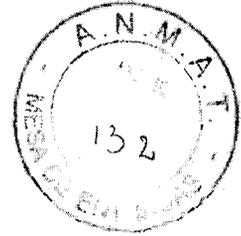
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con los siguientes medicamentos, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales o pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a GENVOYA™ (ver sección 7.2):

- antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína

Gustavo H. ...
Apostado
D.N.I. 13.673.711

10
Gardar S. ...
IF-2018-08126341-APN-DEDM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. N° 9337



- antimicobacterianos: rifampicina
- derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida
- medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina
- neurolépticos: pimozida
- inhibidores de la PDE-5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar/sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

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), pero su eficacia clínica contra este virus se está investigando y no está aún plenamente establecida.

La interrupción del tratamiento con GENVOYA™ en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse 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

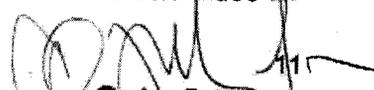
No se ha establecido la seguridad y eficacia de GENVOYA™ en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

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


Gustavo H. Osi
Apoderado
D.N.I. 13.673.711


Gede S.A.
IF-2018-081265
Director Técnico
Mat. N° 9957



parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Existe cierta evidencia que muestra que la hiperlipidemia podría estar, en algunos casos, relacionada con el tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que la relacione con algún 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 concierne 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 (hipertensión, 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 inmune

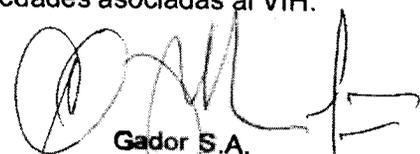
Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado 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 autoinmunes (como la enfermedad de Graves) en el contexto de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del comienzo del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban GENVOYA™ o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando 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.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osorio
Apoderado
C.N.I. 13.673.771


Gador S.A.
Olga N. Greco 12
Directora Técnica
Mat. N° 9957
IF-2018-08126541-APR-DERM#ANMAT



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, inmunosupresión 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 riesgo potencial de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 7.3).

Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con GENVOYA™ (ver secciones 6 y 7.2).

GENVOYA™ no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 7.2).

GENVOYA™ no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB (ver sección 7.2).

Requisitos de anticoncepción

Las pacientes en edad fértil deben utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y que contenga norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver secciones 7.2 y 7.4). No se conoce el efecto de la administración concomitante de GENVOYA™ con anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de norgestimato y, por lo tanto, se debe evitar.

Excipientes

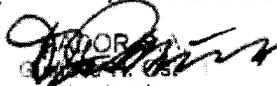
GENVOYA™ contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

GENVOYA™ no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]) (ver sección 7.1). Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.


Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
C/Alfonso de Ercilla, 10
41013 Sevilla, España
Directora Técnica
Mat. Nº 9957



GENVOYA™ no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil, 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 6). 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 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 6).

Cobicistat es un inhibidor de los siguientes transportadores: glicoproteína P (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.

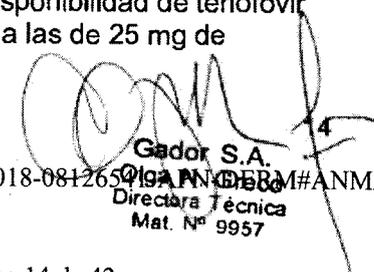
Emtricitabina

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

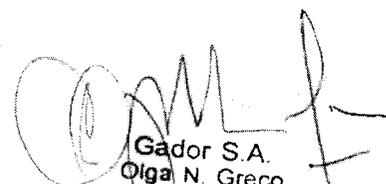

Apoderado
D.N.I. 13.613.713


Gador S.A.
IF-2018-0812650-19 ANMAT
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
ANTIINFECIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{máx} : ↔ Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar con la administración concomitante de GENVOYA™.	Cuando se administre con GENVOYA™, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día. Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™. Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar cuando se administran concomitantemente con cobicistat. Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administra concomitantemente con GENVOYA™.	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. Se recomienda realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con GENVOYA™.
Antimicobacterianos		

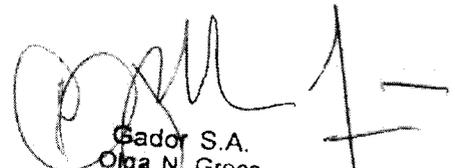

 Osvaldo H. Osti
 Apoderado
 DNI 13.833.712

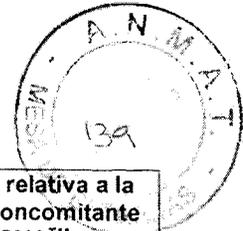

 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
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_{máx}: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{máx}: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{máx}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66% C_{máx}: ↔</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>
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Telaprevir (750 mg tres veces al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día) ⁴	<p>Telaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{máx}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 29% C_{máx}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 232% C_{máx}: ↔</p>	<p>La administración concomitante con telaprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de GENVOYA™ y telaprevir.</p>

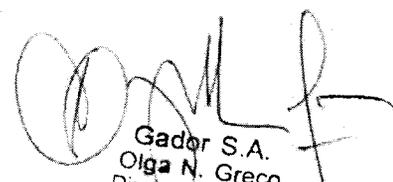

 Apoderado
 N.º 13.670.710


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



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


Apoderado
C.N.I. 13.613.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

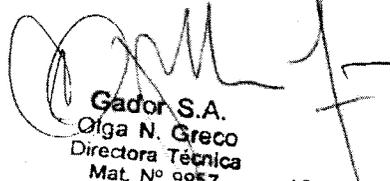
18

IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , 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% Cmin: N/A Cmax: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS 331007: AUC: ↑ 48% Cmin: ↑ 58% Cmax: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% Cmin: ↑ 60% Cmax: ↑ 30%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ Cmin: ↑ 103% Cmax: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmin: N/A Cmax: ↓ 20%</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.
Boceprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™.	La administración concomitante con boceprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de GENVOYA™ y boceprevir.
Antibióticos macrólidos		


 Gador S.A.
 Poderado
 N.I. 13.633.713


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957

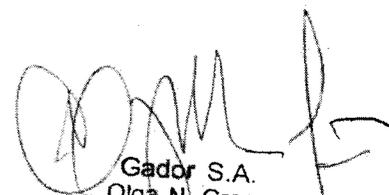
19

IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
Claritromicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™.</p> <p>Las concentraciones de claritromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas por la administración concomitante de GENVOYA™.</p>	<p>La dosificación de claritromicina debe basarse en el ClCr del paciente, teniendo en cuenta el efecto de cobicistat sobre el ClCr y la creatinina sérica (ver sección 9).</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>
Telitromicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™.</p> <p>Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas por la administración concomitante de GENVOYA™.</p>	<p>Se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de GENVOYA™.</p>
ANTICONVULSIVOS		

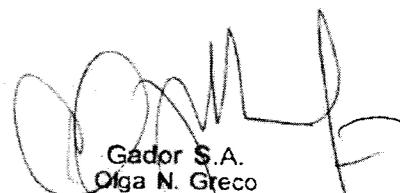

 Gador S.A.
 Apoderado
 N° 13.613.711


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
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_{máx}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{máx}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{máx}: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{máx}: ↓ 27%</p>	<p>La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de elvitegravir y cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. La administración concomitante de GENVOYA™ con carbamazepina está contraindicada (ver sección 6).</p>
GLUCOCORTICOIDES Todos los corticosteroides excepto los de uso cutáneo		

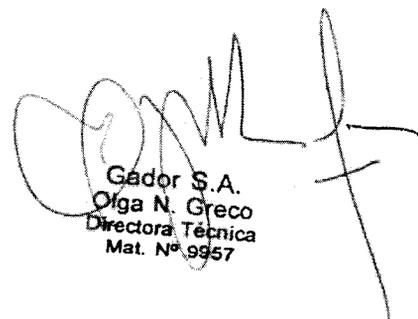

 Ador S.A.
 Apoderado
 C.N.I. 13.673.713


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con GENVOYA™, dando como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.</p>	<p>El uso concomitante de Genvoya y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p. ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, particularmente para un uso a largo plazo.</p>
ANTIÁCIDOS		

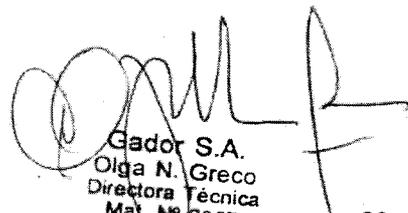

 GADOR S.A.
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.710


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
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_{máx}: ↔</p> <p>Elvitegravir (administración simultánea): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{máx}: ↓ 47%</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico. Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre la administración de GENVOYA™ y la de los antiácidos.</p> <p>Para información sobre otros fármacos reductores del ácido (p. ej., antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones), ver "Estudios realizados con otros medicamentos".</p>
SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS		
Suplementos multivitamínicos	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™.	Dado que cuando GENVOYA™ se administra de forma concomitante con suplementos multivitamínicos no es posible excluir el efecto de formación de complejos catiónicos de elvitegravir, se recomienda separar por un intervalo de al menos 4 horas la administración de GENVOYA™ y la de los suplementos multivitamínicos.
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina	<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 cuando se administra concomitantemente 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		


 Esteban H. Osorio
 Apoderado
 DNI 13.673.713


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957

23

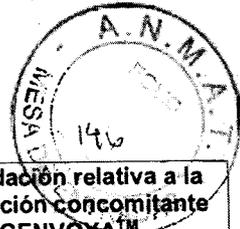
IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
Metadona (80-120 mg)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	Metadona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{máx} : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{máx} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de metadona.
Buprenorfina/Naloxona (16/4 a 24/6 mg)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{máx} : ↑ 12% Naloxona: AUC: ↓ 28% C _{máx} : ↓ 28% Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{máx} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{máx} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		

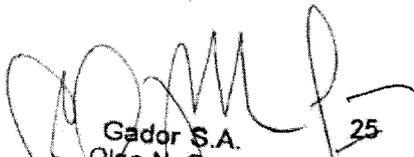

 APODERADO
 13.6.2018


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
<p>Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/ Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/ Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día)⁶</p>	<p>Norgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administre GENVOYA™ de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal. El anticonceptivo hormonal debe contener al menos 30 µg de etinilestradiol y contener norgestimato como progestágeno o las pacientes deben usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver secciones 7.1 y 7.4).</p> <p>Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición a progesterona. El efecto de la administración concomitante de GENVOYA™ con anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de norgestimato no se conoce y por lo tanto se debe evitar.</p>
<p>Norgestimato (0,180/0,215 mg una vez al día)/ Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)⁴</p>	<p>Norgestimato: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108%</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	
ANTIARRÍTMICOS		
<p>Digoxina (0,5 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg dosis múltiples)</p>	<p>Digoxina: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41%</p>	<p>Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando ésta se combine con GENVOYA™.</p>


 Apoderado
 D.N.I. 13.630.723


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 IF-2018-00026414-AN-
 Mat. N° 9957
 DERM#ANMAT 25



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
Disopiramida Flecainida Lidocaina sistémica Mexiletina Propafenona	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™. Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar cuando se administran de forma concomitante con cobicistat.	Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante 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 cuando se administran 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 cuando se administran 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		
Warfarina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas por la administración concomitante de GENVOYA™.	Se recomienda monitorizar la Razón Internacional Normalizado (RIN) durante la administración concomitante de GENVOYA™. La monitorización del RIN se debe continuar durante las primeras semanas tras la suspensión del tratamiento con GENVOYA™.

Gador S.A.
Apoderado
R.N. 13.617

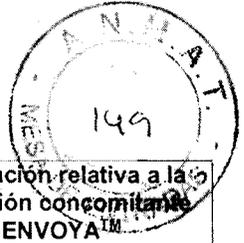
Gador S.A.
IF-2018-081254 N. Gador
Dirección Técnica
Mat. N° 9887



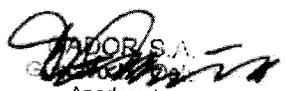
Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA TM
Dabigatrán	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYATM.</p> <p>Las concentraciones de dabigatrán pueden aumentar por la administración concomitante de GENVOYATM.</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica cuando dabigatrán se administre de forma concomitante con inhibidores de la P-gp. Una prueba de la coagulación ayuda a identificar a los pacientes con riesgo aumentado de hemorragia debido al aumento de la exposición a dabigatrán.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYATM.</p> <p>La administración concomitante con GENVOYATM 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 TM .
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_{máx}: ↔</p> <p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C_{min}: N/A C_{máx}: ↑ 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 TM .
Atorvastatina Pitavastatina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYATM.</p> <p>Las concentraciones de atorvastatina y pitavastatina pueden aumentar cuando se administran con elvitegravir y cobicistat.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de atorvastatina con GENVOYATM. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la menor dosis posible de atorvastatina con una cuidadosa monitorización de la seguridad.</p> <p>Se debe actuar con precaución cuando se administre de forma concomitante GENVOYATM con pitavastatina.</p>

GADOR S.A.
13.6.17.1

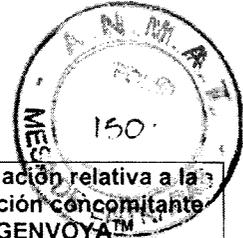
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N. 9957
27
IF-2018-081654-1-PPN-
DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
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 6).
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™. 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.	La administración concomitante de GENVOYA™ y sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. 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. 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.
ANTIDEPRESIVOS		


 Gador S.A.
 Apoderado
 D.N.I. 13.613.711


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
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	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{máx} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{máx} : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{máx} : ↔	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	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™. Las concentraciones de los fármacos antidepresivos pueden aumentar cuando se administran concomitantemente con cobicistat.	Se recomienda un cuidadoso ajuste progresivo de la dosis del antidepresivo y una monitorización de la respuesta al mismo.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de GENVOYA™. Las concentraciones de estos fármacos inmunosupresores pueden aumentar cuando se administran con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con GENVOYA™.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		


 Apoderado
 D.N.I. 13.673.711

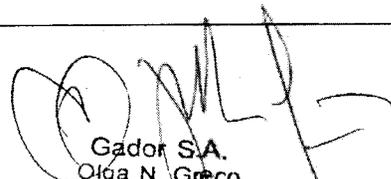

 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
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 benzodiacepinas, incluyendo diazepam, pueden aumentar cuando se administran 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 6). Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesario reducir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones.</p>
<p>Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única)/ Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)</p> <p>Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única)/ Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)</p>	<p>Midazolam: AUC: ↔ C_{máx}: ↔</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 6).</p>

ANTIGOTOSOS


 Gador S.A.
 Apoderado
 C.N.I. 13.673.713


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957

30

IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con GENVOYA™
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

- 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

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

7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

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

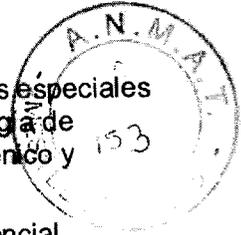
Cobicistat no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad. Los estudios *ex vivo* en conejos y los estudios *in vivo* en perros sugieren que cobicistat presenta un bajo potencial de prolongación del QT y puede prolongar ligeramente el intervalo PR y reducir la función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

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


GADOR S.A.
C.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
IE 2018-08126541-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. Nº 9957
página 31 de 42

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



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

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la densidad mineral ósea en ratas y perros a 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 estudios convencionales de genotoxicidad.

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

7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres

El uso de GENVOYA™ se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos (ver secciones 7.1 y 7.2).

Embarazo

Registros de embarazos con antirretrovirales:

A fin de monitorear los resultados fetales de las mujeres embarazadas expuestas a GENVOYA™, se ha establecido un registro de embarazos con antirretrovirales (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR). Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes en el sitio web: www.apregistry.com, o que lo comuniquen llamando al +54 11 4858 9000 (extensión 229) o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.

No hay estudios adecuados y bien controlados de GENVOYA™ o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de GENVOYA™ en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más

GADOR S.A.
13.613.711

32
Gador S.A.
IF-2018081263reco APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. N° 9957



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 7.3).

GENVOYA™ solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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/niños. Por tanto, GENVOYA™ no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al niño, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no amamenten sus hijos bajo ninguna circunstancia.

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 7.3).

Uso pediátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

Uso geriátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática

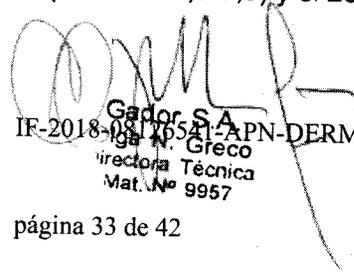
Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

Pacientes infectados por el VIH-1 que no han recibido 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 disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) una vez al día. La media de edad fue de 36 años (intervalo 18-76), el 85% era hombre, el 57% blanco, el 25% negro y el 10% asiático. El 19% de los pacientes fue identificado como hispano/latino. La media del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,5 log₁₀ copias/mL (intervalo 1,3-7,0) y el 23%


Aptor S.A.
Aptoderado
D.N.I. 13.613.713


33
Aptor S.A.
IF-2018-08176541-APN-DERM#ANMAT
Ing. N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



tenía cargas virales basales de > 100.000 copias/mL. La media de la cuenta basal de células CD4+ fue de 427 células/mm³ (intervalo 0-1.360) y el 13% tenía una cuenta de células CD4+ < 200 células/mm³.

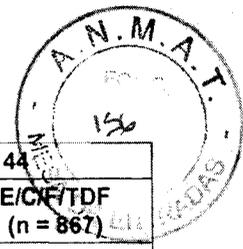
GENVOYA™ demostró superioridad estadística en cuanto a la consecución de un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL al compararlo con E/C/F/TDF. La diferencia en porcentaje fue de 4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %). Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 y a las 144 semanas se muestran en la Tabla 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 ó 96	4%	6%	11%	16%
Abandonaron la medicación del estudio debido a EA o muerte ^d	1%	2%	1%	3%
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/mL ^e	2%	4%	9%	11%
Datos ausentes 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 (86%)	602/753 (80%)
≥ 50 años	84/89 (94%)	104/114 (91%)	83/89 (92%)	92/114 (81%)
Sexo				
Hombres	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (51%)
Mujeres	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)

[Signature]
 Gador S.A.
 Apoderado
 N° 13.833.713

[Signature]
 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 IM3010-05576541-ARN-DERM#ANMAT



	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%)
Cuenta 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% (95% CI: 1,5% to 9,2%)	

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

- a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive); la ventana de la semana 144 fue entre los días 966 y 1049 (ambos inclusive).
- b En ambos estudios se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal (≤ 100.000 copias/mL, > 100.000 copias/mL a ≤ 400.000 copias/mL o > 400.000 copias/mL), según la cuenta de células CD4+ (< 50 células/μl, 50-199 células/μl o ≥ 200 células/μl) y según la región (EEUU o fuera de EEUU).
- c Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/mL en la ventana de la semana 48 ó o la semana 144, los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un evento adverso (EA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían una carga viral ≥ 50 copias/mL.
- d Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un EA o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos bajo tratamiento durante la ventana especificada.
- e Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un EA, 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 la cuenta 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 suprimidos virológicamente

En el estudio GS-US-292-0109, se evaluaron la eficacia y la seguridad de cambiar desde efavirenz (EFV)/emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil fumarato (TDF), FTC/TDF 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 suprimidos virológicamente (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 régimen basal durante al menos 6 meses y tenían un VIH-1 sin mutaciones de resistencia a ninguno de los componentes de GENVOYA™ antes de incorporarse al estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a cambiar desde su tratamiento basal a GENVOYA™ (n = 959) o a permanecer con su régimen basal antirretroviral (n = 477). Los pacientes tenían una media de edad de 41 años (intervalo 21-77), el 89% era hombre, el 67% blanco y el 19% negro. La media de la cuenta basal de células CD4+ era de 697 células/mm³ (intervalo 79-1.951). Los

Apoderado
N.I. 13.673.713

Gado S.A 35
Olga N. Greco
IF-2018-0812654
Mat N° 9957



pacientes fueron estratificados según su régimen de tratamiento previo. En el cribado, el 42% de los pacientes recibía FTC/TDF más atazanavir (potenciado con cobicistat o con ritonavir), el 32% de los pacientes recibían E/C/F/TDF y el 26% de los pacientes recibía EFV/FTC/TDF.

El cambio desde un régimen basado en TDF a GENVOYA™ fue superior a la hora de mantener un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL en comparación con permanecer con el régimen basal (Tabla 4).

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

	Semana 48		Semana 96	
	GENVOYA™ (n = 959)	Régimen basal (n = 477)	GENVOYA™ (n = 959)	Baseline regimen (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% (95% CI: 0,4% to 7,0%. p < 0,017 ^c	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mL^d	1%	1%	2%	2%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48	2%	6%	5%	9%
Abandonaron la medicación del estudio debido a EA o muerte ^d	1%	1%	1%	3%
Abandonaron 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 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 el régimen de tratamiento previo				
EFV/FTC/TDF	96%	90%	90%	86%
FTC/TDF más atazanavir potenciado	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabina; TDF = tenofovir disoproxil fumarato;

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

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

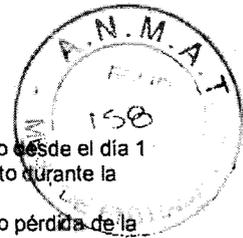
b La ventana de la semana 96 fue entre los días 630 y 713 (ambos inclusive).

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 el régimen de tratamiento previo (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF más atazanavir potenciado o E/C/F/TDF).

d Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/mL en la ventana de la semana 48 o la semana 96, los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un evento adverso (EA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían una carga viral ≥ 50 copias/mL.


Gustavo H. Usiani
Apoederado
D. 01 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mar. N. 9957
36
IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT



- e Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un EA o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos bajos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- f Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un EA, 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 suprimidos virológicamente (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 (intervalo 24-82), con 63 pacientes (26%) ≥ 65 años. El 79% era hombre, el 63% blanco, el 18% negro y el 14% asiático. El 13% de los pacientes fue identificado como hispano/latino. Al inicio, 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 de la cuenta basal de células CD4+ fue de 664 células/mm³ (intervalo 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™.

Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea

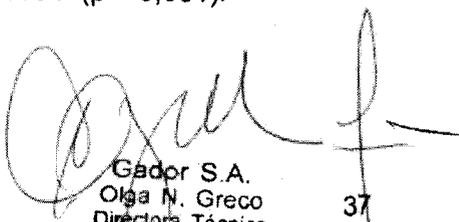
En los estudios realizados con pacientes que no habían recibido tratamiento previo, GENVOYA™ se asoció con reducciones más bajas de la densidad mineral ósea (DMO) comparado con E/C/F/TDF medida mediante análisis DEXA de la cadera (cambio medio: -0,8 % comparado con -3,4 %, p < 0,001) y de la columna lumbar (cambio medio: -0,9 % comparado con -3,0 %, p < 0,001) después de 144 semanas de tratamiento.

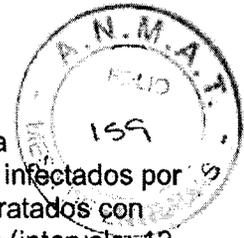
Se observaron mejorías en la DMO, 96 semanas después de cambiar a GENVOYA™ desde un régimen que contiene TDF, en comparación con el mantenimiento del régimen que contiene TDF.

Cambios en las mediciones de la función renal

En los estudios realizados con pacientes que no habían recibido 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) en comparación con E/C/F/TDF (ver también sección 7.1). 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).


Apoderado
D.N.I. 13.833.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
37
IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT



Población pediátrica

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 que no habían recibido antes tratamiento. Cincuenta pacientes tratados con GENVOYA™ durante 24 semanas tenían una media de edad de 15 años (intervalo: 12 a 17), el 44% era hombre, el 12% asiático y el 88% negro. Al inicio, la media del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,7 log₁₀ copias/mL, la mediana de la cuenta de células CD4+ fue de 456 células/ mm³ (intervalo: 95 a 1.110) y la mediana de CD4+% fue del 23% (intervalo: 7 a 45%). En conjunto, el 22% tenía un ARN del VIH-1 plasmático basal > 100.000 copias/mL.

En la semana 24, 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 90% alcanzó un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL. El aumento medio con respecto al valor basal en la cuenta de células CD4+ en la semana 24 fue de 191 células/mm³. Cuatro pacientes tuvieron fracaso virológico en la semana 24; no se detectó resistencia virológica a GENVOYA™.

9. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 2.396 pacientes recibieron GENVOYA™. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos a lo largo de 96 semanas fueron náuseas (10%), diarrea (7%) y cefalea (6%) (datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 en 866 pacientes adultos sin tratamiento previo que recibieron GENVOYA™).

Tabla de reacciones adversas

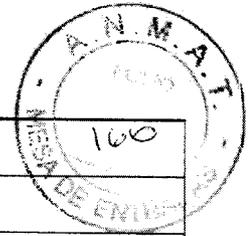
Las reacciones adversas de la Tabla 5 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabla 5: 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:	pesadillas
Poco frecuentes:	depresión ²

GADOR S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.611.713

Gador S.A.
IF 2018408126541-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. N° 9957



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

¹ Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de GENVOYA™, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización 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 post-comercialización para emtricitabina, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos, o en estudios clínicos de VIH pediátricos con emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1.563).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 7.1).

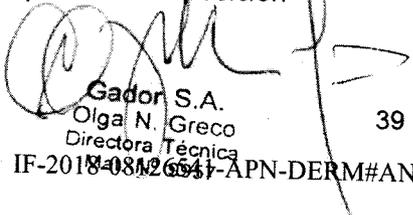
Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves); 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 7.1).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición

Gador S.A.
Apoaderado
DNI 13.611.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT 39



prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 7.1).

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 disoproxil (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 sin terapia antirretroviral previa 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 directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con GENVOYA™ y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p < 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

Población pediátrica

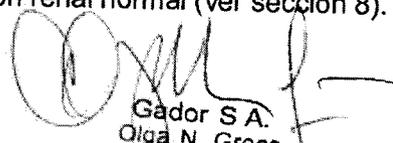
La seguridad de GENVOYA™ en pacientes pediátricos de 12 a < 18 años infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento fue evaluada a lo largo de 24 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106). El perfil de seguridad en 50 pacientes adolescentes que recibieron tratamiento con GENVOYA™ fue similar al de los adultos (ver sección 8).

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de GENVOYA™ en 248 pacientes infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento ($n = 6$), o bien eran pacientes suprimidos virológicamente ($n = 242$), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFG_{CG}]: 30-69 mL/min) fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112). El perfil de seguridad de GENVOYA™ en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal (ver sección 8).


Apoderada
N.º 13.611


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
MELON 20571

40

IF-2018-08120571-ARN-DERM#ANMAT



Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de GENVOYA™ fue evaluada en aproximadamente 70 pacientes coinfectados por VIH/VHB actualmente en tratamiento del VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249). Según esta experiencia limitada, el perfil de seguridad de GENVOYA™ en pacientes coinfectados por VIH/VHB parece ser similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones net/fvg eventos adversos nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones/net/fvg%20eventos%20adversos%20nuevo/index.html) y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com., o telefónicamente al 0800 220 2273.

10. SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 9). 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 hasta 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.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones".

11. PRESENTACIONES

GENVOYA™ se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura desde 15°C hasta 30°C.

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.

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
C.N. 13.633.713

Gador S.A.
IF-20184812654-CA PN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. N° 9957

41



No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

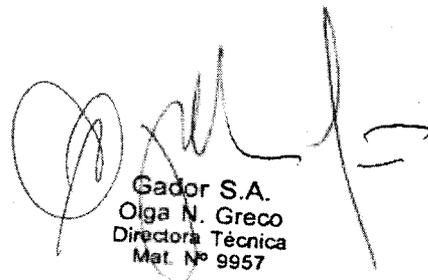
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.254

Fecha de última revisión: __/__/__

AR-JUN17-EU-MAY17 (v13[cw1].0)


GADOR S.A.
Apoderado
C.N.T. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08126541-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: prospectos 8935-17-7 certif 58254

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.22 17:05:03 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.22 17:05:07 -03'00'

TUNISIA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GENVOYA™

ELVITEGRAVIR 150 mg - COBICISTAT 150 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO equivalente a 10 mg de TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Elvitegravir.....	150 mg
Cobicistat (en dióxido de silicio).....	150 mg
Emtricitabina.....	200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....	11.2 mg
(equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida)	

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco*, Colorante FD&C azul N°2*, Óxido de hierro amarillo (CIN°77492)*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II verde 85F110095.

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

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

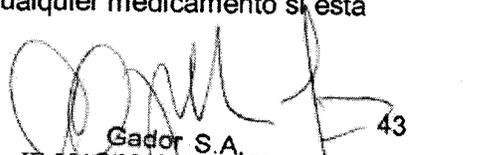
¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre GENVOYA™?

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- **Utilice un método eficaz de contracepción** mientras esté tomando GENVOYA™.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada.


GENVOYA S.A.
 Apoderado
 C.N.I. 13.6°3.713


Gador S.A.
 IF-2018-00818013-APN-DERM#ANMAT
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



Si ha tomado Genvoya durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron ITIANs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

No amamante a su hijo durante el tratamiento con GENVOYA™. Esto se debe a que algunos de los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus al niño mediante la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

GENVOYA™ puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con GENVOYA™, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

GENVOYA™ contiene lactosa

Si presenta intolerancia a la lactosa o a otros azúcares, dígaselo a su médico.

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

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

¿Qué es GENVOYA™?

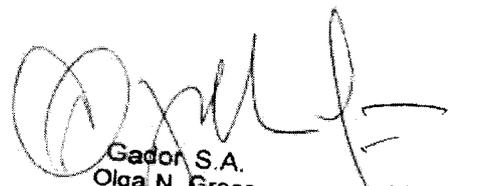
GENVOYA™ contiene cuatro fármacos:

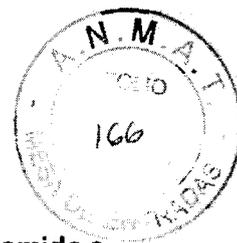
- **elvitegravir**, un medicamento antirretroviral conocido como inhibidor de la integrasa
- **cobicistat**, un reforzador (potenciador farmacocinético) de los efectos de elvitegravir
- **emtricitabina**, un medicamento antirretroviral conocido como nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (INTI)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

GENVOYA™ es un comprimido único para el **tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)** en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen al menos 35 kg.

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


GADOR S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957
44
IF-2018-08130113-APN-DERM#ANMAT



¿Quiénes no deben tomar GENVOYA™?

No tome GENVOYA™:

- Si es alérgico a **elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamida** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección ¿Cuáles son los componentes de GENVOYA™?).
 - Si está tomando uno de estos medicamentos:
 - **alfuzosina** (utilizado para tratar el aumento de tamaño de la próstata)
 - **amiodarona, quinidina** (utilizados para corregir los latidos cardiacos irregulares)
 - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína** (utilizados para prevenir las crisis epilépticas)
 - **rifampicina** (utilizado para prevenir y tratar la tuberculosis y otras infecciones)
 - **dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizados para tratar las migrañas)
 - **cisaprida** (utilizado para aliviar ciertos problemas de estómago)
 - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión y la ansiedad) o productos que la contengan
 - **lovastatina, simvastatina** (utilizados para reducir el colesterol en sangre)
 - **pimozida** (utilizado para tratar pensamientos o sentimientos anómalos)
 - **sildenafil** (cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar, una enfermedad del pulmón que dificulta la respiración)
 - **midazolam** administrado por vía oral, **triazolam** (utilizados para ayudar a dormir y/o aliviar la ansiedad)
- Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, **no tome GENVOYA™ y consulte a su médico inmediatamente.**

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar GENVOYA™?

Advertencias y precauciones

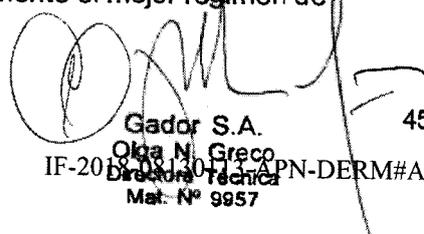
Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando GENVOYA™.

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

Consulte a su médico antes de empezar a tomar GENVOYA™:

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


Apoderado
D.N.I. 13.613.713


Gador S.A. 45
Olga N. Greco
IF-2018-08130-13-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Si padece infección por hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de GENVOYA™. Es importante que no deje de tomar GENVOYA™ sin hablar antes con su médico: ver sección ¿Cómo debo tomar GENVOYA™?

• **Si presenta intolerancia a la lactosa**

Mientras esté tomando GENVOYA™

Una vez que empiece a tomar GENVOYA™, esté atento a:

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

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

Para más información, ver sección ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de GENVOYA™?

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de 11 años de edad o menores o que pesen menos de 35 kg. No se ha estudiado todavía el uso de GENVOYA™ en niños de 11 años de edad o menores.

Toma de GENVOYA™ con otros medicamentos

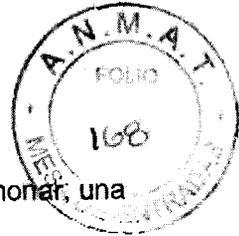
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. GENVOYA™ puede interaccionar con otros medicamentos. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de GENVOYA™ o de otros medicamentos pueden verse afectados. Esto puede impedir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

Medicamentos que nunca deben tomarse con GENVOYA™:

- **alfuzosina** (utilizado para tratar el aumento de tamaño de la próstata)
- **amiodarona, quinidina** (utilizados para corregir los latidos cardiacos irregulares)
- **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína** (utilizados para prevenir las crisis convulsivas)
- **rifampicina** (utilizado para prevenir y tratar la tuberculosis y otras infecciones)
- **dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizados para tratar las migrañas)
- **cisaprida** (utilizado para aliviar ciertos problemas de estómago)
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, un remedio herbal utilizado para la depresión y la ansiedad) o productos que lo contengan
- **lovastatina, simvastatina** (utilizados para reducir el colesterol en sangre)
- **pimozida** (utilizado para tratar pensamientos o sentimientos anómalos)

GADOR S.A.
Incorporado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
46
IF-20140830730-CPN-DERM#ANMAT



- **sildenafil** (cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar, una enfermedad del pulmón que dificulta la respiración)
- **midazolam** administrado por vía oral, **triazolam** (utilizados para ayudar a dormir y/o aliviar la ansiedad)

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

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

No debe tomar GENVOYA™ con medicamentos que contengan:

- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudina**
- **adefovir dipivoxil**

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

Otros tipos de medicamentos:

Consulte con su médico si está tomando:

- **antifúngicos**, utilizados para tratar las infecciones por hongos, como por ejemplo:
 - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol
- **antibióticos**, utilizados para tratar las infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis, que contengan:
 - rifabutina, claritromicina y telitromicina
- **medicamentos antivirales utilizados para tratar la hepatitis C:**
 - telaprevir y boceprevir
- **antidepresivos**, utilizados para tratar la depresión:
 - medicamentos que contengan trazodona o escitalopram
 - **sedantes e hipnóticos**, utilizados para tratar la ansiedad:
 - buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem y lorazepam
- **inmunosupresores**, utilizados para controlar la respuesta inmune del organismo tras un trasplante, como por ejemplo:
 - ciclosporina, sirolimus y tacrolimus
- **corticosteroides** incluidos:
 - betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona.
 - Estos medicamentos se usan para tratar alergias, asma, enfermedades inflamatorias del intestino, afecciones inflamatorias de los ojos, articulaciones y músculos, y otras afecciones inflamatorias. Si no se pueden usar alternativas, sólo se debe usar después de una evaluación

GADOR S.A.
 Registrado
 C.N.I. 13.873.710

Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 IF-2018-08130133-1 PN-DERM#ANMAT



clínica y con un estrecho seguimiento por parte de su médico para evaluar los efectos adversos de los corticosteroides.

- **medicamentos utilizados para tratar la diabetes:**
 - metformina
- **píldora anticonceptiva**, utilizada para evitar el embarazo
- **medicamentos para la disfunción eréctil**, utilizados para tratar la impotencia, como por ejemplo:
 - sildenafil, tadalafilo y vardenafilo
- **medicamentos para el corazón**, como por ejemplo:
 - digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona, metoprolol, timolol, amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino y verapamilo
- **medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial pulmonar:**
 - bosentan y tadalafilo
- **anticoagulantes**, utilizados para hacer menos espesa la sangre, como por ejemplo:
 - warfarina y dabigatrán
- **broncodilatadores**, utilizados para tratar el asma y otros problemas relacionados con los pulmones:
 - salmeterol
- **medicamentos para reducir el colesterol**, como por ejemplo:
 - atorvastatina y pitavastatina
- **medicamentos utilizados para tratar la gota:**
 - colchicina

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

- **antiácidos**, utilizados para tratar los ardores gástricos o el reflujo ácido (ver también la sección *¿Cómo debo tomar GENVOYA™?*).

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

¿Cómo debo tomar GENVOYA™?

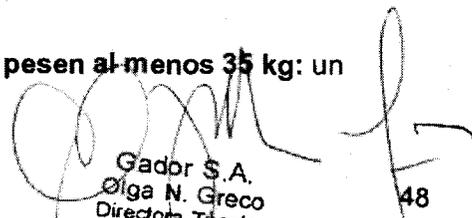
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

Adultos: un comprimido al día con alimentos

Adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen al menos 35 kg: un comprimido al día con alimentos


Gador S.A.
Apostillado
Apostorado
C.N.I. 13.673.711


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 30957
48
IF-2018-08130957-APN-DERM#ANMAT



No mastique, triture ni parta el comprimido.

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

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

Si toma más GENVOYA™ del que debe

Si toma accidentalmente más de la dosis recomendada de GENVOYA™, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección *¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de GENVOYA™?*).

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

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente, otros centros de Intoxicaciones”.

Si olvidó tomar GENVOYA™

Es importante que no olvide una dosis de GENVOYA™.

Si olvida una dosis:

- **Si se da cuenta dentro de las 18 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma GENVOYA™, tiene que tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre con alimentos. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta 18 horas o más** después de la hora a la que normalmente toma GENVOYA™, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, con alimentos, a la hora habitual.

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

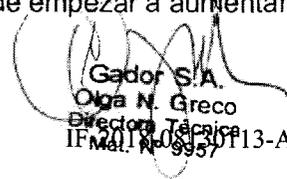
No interrumpa el tratamiento con GENVOYA™

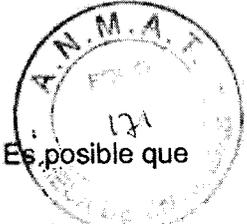
No interrumpa el tratamiento con GENVOYA™ sin hablar antes con su médico.

Interrumpir GENVOYA™ puede afectar gravemente su respuesta a tratamientos futuros. Si se interrumpe GENVOYA™ por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de GENVOYA™.

Cuando vea que le queda poca cantidad de GENVOYA™, acuda a su médico. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostia
Apoderado
D.N.I. 13.673.712


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
IF Mal. N° 9957
49
13-APN-DERM#ANMAT



medicamento se interrumpe incluso durante un corto periodo de tiempo. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

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

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

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

¿Qué debo evitar mientras tomo GENVOYA™?

No dé el pecho durante el tratamiento con GENVOYA™. Ver sección "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre GENVOYA™?"

No tome ningún otro medicamento que contenga uno o más de los principios activos de los principios activos de GENVOYA™. No tome los medicamentos mencionados en la sección "¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar GENVOYA™?"

No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado después de tomar el medicamento.

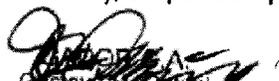
¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de GENVOYA™?

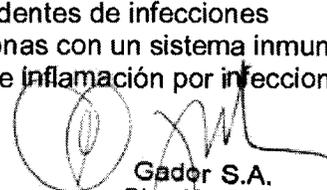
Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida, y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por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

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

Posibles efectos adversos graves: informe a un médico inmediatamente

- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmune débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones


Gustavo H. Ostini
Apoderado
D.N. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Méd. N° 9957
50
IF-2018-00301518-AN-DERM#ANMAT



- picazón (*prurito*)

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

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

- Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede ponerse en contacto con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., llamando al teléfono +54 (11) 4858-9000 o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.
- "Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234".

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

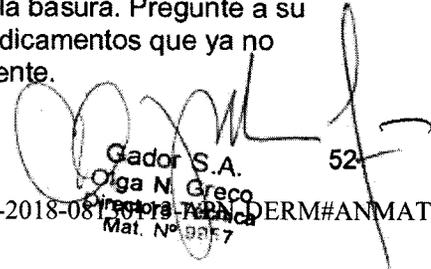
Conservación de GENVOYA™

Conservar a temperatura desde 15°C hasta 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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


Apoderado
C.N.I. 13.673.711


Gador S.A.
Olga N. Greco
IF-2018-08190191-APN/DERM#ANMAT
Mat. N° 9917



Información general sobre GENVOYA™

Los comprimidos recubiertos con película de GENVOYA™, son comprimidos de color verde, en forma de cápsula, marcados en una de las caras con "GSI" y en la otra con el número "510".

GENVOYA™ se presenta en frascos de 30 comprimidos (con un desecante de gel de sílice que debe conservarse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos). El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tomar.

¿Cuáles son los componentes de GENVOYA™?

Principios activos: elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato.

Excipientes:

Núcleo del comprimido:

Lactosa *monohidrato*, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio.

Recubrimiento del núcleo (Componentes del Opadry II verde 85F110095):

Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Colorante FD&C azul N°2, Óxido de hierro amarillo (CIN°77492).

© 2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-JUN17-EU-MAY17 (V13[cw2].0)

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58254

Fecha de última revisión: / /

GADOR S.A.
Aprobado
19/11/13 E 2.0

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

53

IF-2018-08130411-1-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08130113-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: inf p pacientes 8935-17-7 Certif 58254

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.22 17:19:22 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.22 17:19:24 -03'00'