

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 61 mg de lactose (sob a forma de mono-hidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, de cor verde, em forma de cápsula, com as dimensões 19 mm x 8,5 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “510” no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Genvoya é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1), sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir em:

- adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg;
- crianças com 6 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 25 kg e para as quais os regimes alternativos se revelem inadequados devido a toxicidades.

Ver secções 4.2, 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

Posologia

Doentes adultos e pediátricos com 6 anos de idade ou mais, com um peso de, pelo menos, 25 kg.
Um comprimido tomado uma vez por dia, com alimentos.

Se um doente se esquecer de uma dose de Genvoya no período de 18 horas após a hora em que é habitualmente administrada, o doente deve tomar Genvoya com alimentos logo que for possível e continuar com o esquema de administração habitual. Se um doente se esquecer de uma dose de

Genvoya e tiverem decorrido mais de 18 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

Se o doente vomitar no espaço de 1 hora após tomar Genvoya, deve tomar outro comprimido.

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico de Genvoya em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de Genvoya em adultos ou adolescentes (com, pelo menos, 12 anos de idade e com, pelo menos, 35 kg de peso corporal) com uma depuração da creatinina (ClCr) estimada ≥ 30 ml/min.

Não existem dados disponíveis para fazer recomendações de dose em crianças com menos de 12 anos de idade com compromisso renal.

Genvoya não deve ser iniciado em doentes com uma ClCr estimada < 30 ml/min já que os dados disponíveis sobre a utilização de Genvoya nesta população são limitados (ver secções 5.1 e 5.2).

Genvoya deve ser descontinuado em doentes com uma ClCr estimada que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Genvoya em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). Genvoya não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); portanto, a utilização de Genvoya não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Genvoya em crianças com menos de 6 anos de idade, ou com peso < 25 kg, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos de Genvoya devem ser tomados por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2). O comprimido revestido por película não deve ser mastigado ou esmagado. No caso de doentes que não sejam capazes de engolir o comprimido inteiro, é possível dividir o comprimido ao meio, ingerindo cada metade uma após a outra, garantindo que é tomada a dose completa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A coadministração está contraindicada com medicamentos que sejam muito dependentes do CYP3A para a depuração e para os quais elevadas concentrações plasmáticas estejam associadas a reações adversas graves ou potencialmente fatais. Deste modo, Genvoya não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que incluam, mas não se limitam aos seguintes (ver secções 4.4 e 4.5):

- antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- derivados da cravagem: di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- agentes de motilidade gastrointestinal: cisaprida
- inibidores da HMG Co-A redutase: lovastatina, sinvastatina
- neuroléticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inibidores da PDE-5: sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar
- sedativos/hipnóticos: midazolam administrado por via oral, triazolam

A coadministração está contraindicada com medicamentos que sejam indutores fortes do CYP3A devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência a Genvoya. Deste modo, Genvoya não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que incluam, mas não se limitam aos seguintes (ver secções 4.4 e 4.5):

- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- medicamentos à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Embora uma supressão virológica efetiva com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções para prevenir a transmissão de acordo com as orientações nacionais.

Doentes coinfectados pelo VIH e vírus da hepatite B ou C

Os doentes com hepatite crónica B ou C em tratamento com terapêutica antirretroviral têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

A segurança e eficácia de Genvoya em doentes coinfectados pelo VIH-1 e pelo vírus da hepatite C (VHC) não foram estabelecidas.

O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Genvoya em doentes coinfectados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfectados pelo VIH e VHB, que descontinuaram o tratamento com Genvoya, devem ser cuidadosamente monitorizados, com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Genvoya em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a paragem ou descontinuação do tratamento.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes

contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Infeções oportunistas

Os doentes em tratamento com Genvoya ou qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH e, por isso, devem permanecer sob observação clínica cuidadosa de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Nefrotoxicidade

Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

Coadministração com outros medicamentos

Alguns medicamentos não devem ser coadministrados com Genvoya (ver secções 4.3 e 4.5).

Genvoya não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 4.5).

Genvoya não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para o tratamento da infeção pelo VHB (ver secção 4.5).

Requisitos contraceptivos

Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar um contraceptivo hormonal que contenha, pelo menos, 30 µg de etinilestradiol e drospirenona ou norgestimato como

progestagénio ou devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável (ver secções 4.5 e 4.6). A utilização de Genvoya com contraceptivos orais contendo outros progestagénios deve ser evitada (ver secção 4.5). É expectável que as concentrações plasmáticas de drospirenona aumentem após a coadministração com Genvoya, recomendando-se a monitorização clínica devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia (ver secção 4.5).

População pediátrica

Num estudo clínico (GS-US-292-0106), no qual Genvoya foi administrado a 23 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com uma idade média de 10 anos (intervalo de 8 a 11 anos), as exposições médias de elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamida foram superiores (20 a 80%) às exposições médias atingidas em adultos (ver secções 4.1 e 5.2).

Excipientes

Genvoya contém lactose mono-hidratada. Consequentemente, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Genvoya não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovirais. Consequentemente, não é fornecida informação sobre interações medicamentosas com outros antirretrovirais (incluindo IPs e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa [NNTR]) (ver secção 4.4). Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Genvoya não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para o tratamento da infeção pelo VHB.

Elvitegravir

O elvitegravir é metabolizado principalmente pelo CYP3A, e os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A podem afetar a exposição ao elvitegravir. A coadministração de Genvoya com medicamentos que induzem o CYP3A pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de elvitegravir e numa redução do efeito terapêutico de Genvoya (ver “Utilização concomitante contraindicada” e secção 4.3). O elvitegravir pode ter o potencial de induzir o CYP2C9 e/ou as enzimas indutíveis da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT); como tal, pode diminuir a concentração plasmática dos substratos destas enzimas.

Cobicistate

O cobicistate é um inibidor forte baseado no mecanismo do CYP3A e é também um substrato do CYP3A. O cobicistate é também um inibidor fraco do CYP2D6 e é metabolizado, numa extensão menor, pelo CYP2D6. Os medicamentos que inibem o CYP3A podem diminuir a depuração do cobicistate, resultando num aumento das concentrações plasmáticas do cobicistate.

Os medicamentos que dependem muito do metabolismo do CYP3A e que possuem um metabolismo de primeira passagem elevado são os mais sensíveis a grandes aumentos na exposição quando coadministrados com o cobicistate (ver “Utilização concomitante contraindicada” e secção 4.3).

O cobicistate é um inibidor dos seguintes transportadores: glicoproteína-P (gp-P), proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), polipeptídeo de transporte de catiões orgânicos (OATP) 1B1 e OATP1B3. A coadministração com medicamentos que são substratos da gp-P, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Emtricitabina

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a emtricitabina com outros medicamentos é baixa. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da emtricitabina e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela gp-P e pela BCRP. Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da gp-P e da BCRP podem levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida. Contudo, com a coadministração de cobicistate com Genvoya, atinge-se a inibição quase máxima da gp-P pelo cobicistate, levando a um aumento da disponibilidade do tenofovir alafenamida com exposições resultantes comparáveis a 25 mg de tenofovir alafenamida administrados isoladamente. Como tal, não é de esperar que as exposições ao tenofovir alafenamida aumentem mais após a administração de Genvoya, quando utilizado em associação com outro inibidor da gp-P e/ou da BCRP (p. ex., cetoconazol). Com base em dados de um estudo *in vitro*, não é de esperar que a coadministração de tenofovir alafenamida e inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostate) aumente a exposição sistêmica ao tenofovir *in vivo*. Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo o tenofovir alafenamida com outros medicamentos é baixo. O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. O tenofovir alafenamida não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. O tenofovir alafenamida é um substrato do OATP *in vitro*. Os inibidores do OATP e da BCRP incluem a ciclosporina.

Utilização concomitante contraindicada

A coadministração de Genvoya e alguns medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP3A pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, o qual está associado ao potencial para reações adversas graves ou potencialmente fatais como vasospasmo periférico ou isquemia (p. ex., di-hidroergotamina, ergotamina, ergometrina), miopatia, incluindo rabdomiólise (p. ex., sinvastatina, lovastatina), ou sedação ou depressão respiratória prolongada ou aumentada (p. ex., midazolam administrado por via oral ou triazolam). A coadministração de Genvoya e de outros medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP3A como, por exemplo, a amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina e sildenafil para a hipertensão arterial pulmonar é contraindicada (ver secção 4.3).

A coadministração de Genvoya e de alguns medicamentos que induzem o CYP3A como, por exemplo, o hipericão (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína pode resultar na diminuição significativa das concentrações plasmáticas de cobicistate e elvitegravir, o que pode causar perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3).

Outras interações

O cobicistate e o tenofovir alafenamida não são inibidores da UGT1A1 humana *in vitro*. Não se sabe se o cobicistate, a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida são inibidores de outras enzimas UGT.

As interações entre os componentes de Genvoya e potenciais medicamentos coadministrados, estão indicadas na Tabela 1 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). As interações descritas baseiam-se em estudos realizados com Genvoya ou com os componentes de Genvoya (elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, e tenofovir alafenamida), como agentes individuais e/ou em associação, ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Genvoya.

Tabela 1: Interações entre os componentes individuais de Genvoya e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
ANTI- INFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol (200 mg duas vezes por dia)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ As concentrações de cetoconazol e/ou de cobicistate podem aumentar com a coadministração de Genvoya.	Quando administrado com Genvoya, a dose diária máxima de cetoconazol não deve exceder 200 mg por dia. É necessário tomar precauções e recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. As concentrações de itraconazol, fluconazol e posaconazol podem aumentar quando coadministrados com cobicistate. As concentrações de voriconazol podem aumentar ou diminuir quando coadministrado com Genvoya.	A monitorização clínica deve ser efetuada durante a coadministração com Genvoya. Quando administrado com Genvoya, a dose diária máxima de itraconazol não deve exceder 200 mg por dia. Recomenda-se uma avaliação da relação risco/benefício para justificar a utilização de voriconazol com Genvoya.
Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg em dias alternados)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/ Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	A coadministração de rifabutina, um potente indutor do CYP3A, pode diminuir de forma significativa as concentrações plasmáticas de cobicistate e elvitegravir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência. Rifabutina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔ Cobicistate: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	A coadministração de Genvoya e rifabutina não é recomendada. Se a associação for necessária, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg 3 vezes por semana em dias específicos (por exemplo, Segunda-feira - Quarta-feira - Sexta-feira). É necessária uma maior monitorização das reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte, devido a um aumento previsto da exposição à desacetil-rifabutina. Não foi estudada uma diminuição adicional da dose de rifabutina. Deve ter-se presente que uma dose duas vezes por semana de 150 mg poderá não proporcionar uma exposição ótima à rifabutina, causando portanto um risco de resistência à rifamicina e a uma falência terapêutica.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
Medicamentos para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C		
<p>Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/ Sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/ Cobicistate (150 mg uma vez por dia)/ Emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ Tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)⁵</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28%</p> <p>Metabolito do sofosbuvir GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistate: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	<p>Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir/sofosbuvir e Genvoya com a coadministração.</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
Sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)/ Velpatasvir (100 mg uma vez por dia)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/ Cobicistate (150 mg uma vez por dia)/ Emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ Tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 58% C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C _{min} : ↑ 60% C _{max} : ↑ 30% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Cobicistate: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 103% C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 20%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir/velpatasvir e Genvoya com a coadministração.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg uma vez por dia) ⁷ / Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/ Cobicistate (150 mg uma vez por dia)/ Emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ Tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 27% Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46% C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{min} : ↑ 350% C _{max} : ↑ 92% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 32% C _{max} : ↔ Cobicistate: AUC: ↑ 50% C _{min} : ↑ 250% C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 21%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e Genvoya com a coadministração.
Boceprevir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.	A coadministração com boceprevir tem o potencial para afetar de forma adversa a ativação intracelular e a eficácia clínica antiviral do tenofovir alafenamida, como tal, a coadministração de Genvoya e boceprevir não é recomendada.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>As concentrações de claritromicina e/ou de cobicistate podem ser alteradas com a coadministração de Genvoya.</p>	<p>A posologia da claritromicina deve basear-se na ClCr do doente, tendo em consideração o efeito do cobicistate na ClCr e na creatinina sérica (ver secção 4.8).</p> <p>Doentes com ClCr maior ou igual a 60 ml/min: Não são necessários ajustes posológicos da claritromicina.</p> <p>Doentes com ClCr entre 30 ml/min e 60 ml/min: A dose de claritromicina deve ser reduzida para 50%.</p>
Telitromicina	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>As concentrações de telitromicina e/ou de cobicistate podem ser alteradas com a coadministração de Genvoya.</p>	<p>A monitorização clínica é recomendada durante a coadministração com Genvoya.</p>
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina (200 mg duas vezes por dia)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>A coadministração de carbamazepina, um potente indutor do CYP3A, pode diminuir significativamente as concentrações plasmáticas do cobicistate.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistate: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	<p>A carbamazepina diminui as concentrações plasmáticas do elvitegravir e do cobicistate, o que pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência. A coadministração de Genvoya com carbamazepina é contraindicada (ver secção 4.3).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
GLUCOCORTICOIDES		
Todos os corticosteroides, exceto os produtos de uso cutâneo		
Corticosteroides metabolizados principalmente pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem estar aumentadas quando coadministrados com Genvoya, resultando em concentrações séricas de cortisol reduzidas.</p>	<p>A utilização concomitante de Genvoya e corticosteroides que são metabolizados pelo CYP3A (por exemplo propionato de fluticasona ou outros corticosteroides inalados ou nasais) poderá aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal.</p> <p>Não é recomendada a coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco, nesse caso os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados, particularmente para o uso a longo prazo, corticosteroides que sejam menos dependentes do metabolismo do CYP3A, como a beclometasona para uso intranasal ou inalatório.</p>
ANTIÁCIDOS		
Suspensão antiácida contendo magnésio/alumínio (dose única de 20 ml)/ Elvitegravir (dose única de 50 mg)/ Ritonavir (dose única de 100 mg)	<p>Elvitegravir (suspensão antiácida após ± 2 horas): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (administração simultânea): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47%</p>	<p>As concentrações plasmáticas de elvitegravir são mais baixas com antiácidos devido à formação de complexos no trato gastrointestinal e não a alterações do pH gástrico. Recomenda-se separar a administração de Genvoya e do antiácido em, pelo menos, 4 horas.</p> <p>Para informações sobre outros agentes redutores de acidez (p. ex., antagonistas dos recetores H₂ e inibidores da bomba de protões), ver “Estudos realizados com outros medicamentos”).</p>
SUPLEMENTOS ALIMENTARES		
Suplementos multivitamínicos	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.	Como o efeito da formação de complexos catiónicos não pode ser excluído quando Genvoya é coadministrado com suplementos multivitamínicos, recomenda-se separar a administração de Genvoya e suplementos multivitamínicos com um intervalo de, pelo menos, 4 horas.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
ANTIDIABÉTICOS ORAIS		
Metformina	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>O cobicistate inibe de forma reversível a MATE1 e as concentrações de metformina podem aumentar quando coadministrada com Genvoya.</p>	Recomenda-se monitorização cuidadosa do doente e ajuste posológico de metformina em doentes que estão a tomar Genvoya.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Metadona: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistate: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Não é necessário ajuste posológico da metadona.
Buprenorfina/Naloxona (16/4 a 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↑ 12%</p> <p>Naloxona: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28%</p> <p>Cobicistate: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Não é necessário ajuste posológico de buprenorfina/naloxona.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Drospirenona/ Etinilestradiol (dose única de 3 mg/0,02 mg)/ Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Interação não estudada com Genvoya.</p> <p><i>Esperado</i></p> <p>Drospirenona: AUC: ↑</p>	As concentrações plasmáticas de drospirenona podem aumentar com a administração concomitante com medicamentos contendo cobicistate. Recomenda-se monitorização

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia)/ Etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia)/ Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg uma vez por dia) ⁶	<p>Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>clínica devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia.</p> <p>Devem tomar-se precauções quando se coadministra Genvoya e um contraceutivo hormonal. O contraceutivo hormonal deve conter, pelo menos, 30 µg de etinilestradiol e conter drospirenona ou norgestimato como progestagénio ou as doentes devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável (ver secções 4.4 e 4.6).</p>
Norgestimato (0,180/0,215 mg uma vez por dia)/Etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia) ⁴	<p>Norgestimato: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108%</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Os efeitos a longo prazo de aumentos substanciais da exposição ao progestagénio são desconhecidos.</p>
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina (0,5 mg em dose única)/ Cobicistate (150 mg em doses múltiplas)	Digoxina: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Recomenda-se que os níveis de digoxina sejam monitorizados quando a digoxina é associada com Genvoya.
Disopiramida Flecainida Lidocaína sistémica Mexiletina Propafenona	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>As concentrações destes antiarrítmicos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.</p>	É necessário tomar precauções e recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração com Genvoya.
ANTI-HIPERTENSORES		
Metoprolol Timolol	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>As concentrações dos bloqueadores beta podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.</p>	Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessária uma diminuição da dose quando estes agentes são coadministrados com Genvoya.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. As concentrações dos bloqueadores dos canais do cálcio podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Recomenda-se monitorização clínica dos efeitos terapêuticos e das reações adversas quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Genvoya.
ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. A coadministração com Genvoya pode causar a diminuição das exposições ao elvitegravir e/ou cobicistate e perda do efeito terapêutica e desenvolvimento de resistência.	Pode considerar-se a utilização de antagonistas dos recetores da endotelina alternativos.
ANTICOAGULANTES		
Varfarina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. As concentrações da varfarina podem ser afetadas durante a coadministração com Genvoya.	Recomenda-se que o Índice Normalizado Internacional (INR) seja monitorizado durante a coadministração de Genvoya. O INR deve continuar a ser monitorizado durante as primeiras semanas após parar o tratamento com Genvoya.
Dabigatranó	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. As concentrações do dabigatranó podem aumentar durante a coadministração com Genvoya.	Recomenda-se monitorização clínica quando o dabigatranó é coadministrado com inibidores da gp-P. Um teste da coagulação ajuda a identificar os doentes com um risco acrescido de hemorragia devido ao aumento da exposição de dabigatranó.
AGONISTA BETA INALADO		
Salmeterol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. A coadministração com Genvoya pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de salmeterol, que está associado ao potencial para reações adversas graves ou potencialmente fatais.	A administração simultânea de salmeterol e Genvoya não é recomendada

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE		
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/ Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89%	As concentrações de rosuvastatina aumentam transitoriamente quando administrada com elvitegravir e cobicistate. Não são necessárias modificações posológicas quando a rosuvastatina é administrada em associação com Genvoya.
Atorvastatina (dose única de 10 mg)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)/Emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/Tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	Atorvastatina: AUC: ↑160% C _{min} : NC C _{max} : ↑132% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	As concentrações de atorvastatina aumentam quando administrada concomitantemente com elvitegravir e cobicistate. A administração deve ser iniciada com a dose mais baixa possível de atorvastatina com monitorização cuidadosa durante a coadministração com Genvoya.
Pitavastatina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. As concentrações de pitavastatina podem aumentar transitoriamente quando administradas com elvitegravir e cobicistate.	Devem tomar-se precauções durante a coadministração de Genvoya com pitavastatina.
Pravastatina Fluvastatina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. Prevê-se que as concentrações destes inibidores da HMG Co-A redutase aumentem transitoriamente quando administrados com elvitegravir e cobicistate.	Não são necessárias modificações posológicas quando administrados em associação com Genvoya.
Lovastatina Simvastatina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.	A coadministração de Genvoya e lovastatina e simvastatina é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>Os inibidores da PDE-5 são metabolizados primariamente pelo CYP3A. A coadministração com Genvoya pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil e tadalafil, podendo resultar em reações adversas associadas aos inibidores da PDE-5.</p>	<p>A coadministração de Genvoya com sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contraindicada.</p> <p>Devem tomar-se precauções, considerando inclusivamente a diminuição da dose, durante a coadministração de Genvoya com tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.</p> <p>Para o tratamento da disfunção erétil recomenda-se que seja coadministrada com Genvoya uma dose única de sildenafil não superior a 25 mg em 48 horas, de vardenafil não superior a 2,5 mg em 72 horas ou de tadalafil não superior a 10 mg em 72 horas.</p>
ANTIDEPRESSIVOS		
Sertralina (dose única de 50 mg)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/ Cobicistate (150 mg uma vez por dia)/ Emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ Tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia) ⁵	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	As concentrações de sertralina não são afetadas pela coadministração de Genvoya. Não é necessário um ajuste posológico com a coadministração.
Antidepressivos tricíclicos (ADTs) Trazodona Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) Escitalopram	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>As concentrações dos agentes antidepressivos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.</p>	Recomenda-se a titulação cuidadosa da dose do antidepressivo e a monitorização da resposta ao antidepressivo.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>As concentrações destes imunossuppressores podem aumentar quando administrados com cobicistate.</p>	A monitorização terapêutica é recomendada durante a coadministração com Genvoya.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Genvoya
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya.</p> <p>O triazolam é metabolizado principalmente pelo CYP3A. A coadministração com Genvoya pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas deste medicamento, que está associado ao potencial para reações adversas graves ou potencialmente fatais.</p> <p>As concentrações de outras benzodiazepinas, incluindo o diazepam, podem aumentar quando administradas com Genvoya.</p> <p>Com base nas vias de eliminação mediadas por enzimas não CYP do lorazepam, não é de esperar um efeito nas concentrações plasmáticas com a coadministração com Genvoya.</p>	A coadministração de Genvoya com triazolam é contraindicada (ver secção 4.3). Com outros sedativos/hipnóticos, a diminuição da dose pode ser necessária recomendando-se a monitorização da concentração.
Midazolam administrado por via oral (dose única de 2,5 mg)/Tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia) Midazolam administrado por via intravenosa (dose única de 1 mg)/Tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ O midazolam é metabolizado principalmente pelo CYP3A. Devido à presença de cobicistate, a coadministração com Genvoya pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas deste medicamento, que está associado ao potencial para reações adversas graves ou potencialmente fatais.	A coadministração de Genvoya com midazolam administrado por via oral é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIGOTOSOS		
Colquicina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Genvoya. A coadministração com Genvoya pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas deste medicamento.	Podem ser necessárias diminuições da dose de colquicina. Genvoya não deve ser coadministrado com colquicina em doentes com compromisso renal ou hepático.

N/A = não aplicável

NC = não calculado

¹ Quando estiverem disponíveis os dados dos estudos de interação medicamentosa.

² Estes estudos foram realizados com elvitegravir potenciado com ritonavir.

³ Estes são medicamentos dentro de uma classe na qual interações similares podem ser previstas.

⁴ Este estudo foi realizado utilizando elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

⁵ Este estudo foi realizado utilizando Genvoya.

⁶ Este estudo foi realizado utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida.

⁷ Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas nos doentes infetados pelo VHC.

Estudos realizados com outros medicamentos

Com base em estudos de interação medicamentosa realizados com Genvoya ou os componentes de Genvoya, não se observaram nem são de prever interações medicamentosas clinicamente significativas entre os componentes de Genvoya e os seguintes medicamentos: entecavir, famciclovir, ribavirina, famotidina e omeprazol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

A utilização de Genvoya deve ser acompanhada pela utilização de contraceção eficaz (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de Genvoya ou dos seus componentes em mulheres grávidas. Os dados sobre a utilização de Genvoya em mulheres grávidas, são limitados ou inexistentes (menos de 300 resultados de gravidezes). Contudo, uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de toxicidade malformativa ou fetal/neonatal associada à emtricitabina.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos de elvitegravir, cobicistate ou emtricitabina, administrados separadamente, no que respeita aos parâmetros de fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Os estudos com tenofovir alafenamida em animais não demonstraram haver evidência de efeitos nefastos nos parâmetros de fertilidade, gravidez ou desenvolvimento fetal com o tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

Genvoya deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o elvitegravir, cobicistate ou tenofovir alafenamida são excretados no leite humano. Demonstrou-se que a emtricitabina é excretada no leite humano. Em estudos em animais demonstrou-se que o elvitegravir, o cobicistate e o tenofovir são excretados no leite.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos do elvitegravir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Genvoya não deve ser utilizado durante a amamentação.

Para evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem, em qualquer circunstância.

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade com a utilização de Genvoya no ser humano. Nos estudos em animais não houve quaisquer efeitos de elvitegravir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir alafenamida no acasalamento ou nos parâmetros de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com Genvoya.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados de segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 nos quais 2.396 doentes receberam Genvoya. As reações adversas notificadas mais frequentemente nos estudos clínicos ao longo de 144 semanas foram náuseas (11%), diarreia (7%) e cefaleias (6%) (dados agrupados dos estudos clínicos de Fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 em 866 doentes adultos sem terapêutica prévia a receberem Genvoya).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas da tabela 2 estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas conforme se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabela 2: Lista tabelada de reações adversas

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Pouco frequentes:	anemia ¹
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes:	sonhos anormais
Pouco frequentes:	depressão ²
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes:	cefaleias, tonturas
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes:	náuseas
Frequentes:	diarreia, vômitos, dor abdominal, flatulência
Pouco frequentes:	dispepsia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes:	erupção cutânea
Pouco frequentes:	angioedema ^{1,3} , prurido
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes:	fadiga

¹ Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos de Fase 3 com Genvoya, mas foi identificada em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização da emtricitabina quando utilizada com outros antirretrovirais.

² Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos de Fase 3 com Genvoya, mas foi identificada em estudos clínicos como elvitegravir quando utilizado com outros antirretrovirais.

³ Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização da emtricitabina, mas não foi observada em ensaios clínicos controlados aleatorizados em adultos ou em estudos clínicos do VIH em pediatria com a emtricitabina. A categoria de frequência de pouco frequentes foi estimada a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à emtricitabina nestes estudos clínicos ($n = 1.563$).

Descrição de reações adversas selecionadas

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Alterações na creatinina sérica

O cobicistate aumenta a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular da creatinina sem afetar a função glomerular renal. Nos estudos clínicos com Genvoya, ocorreram aumentos da creatinina sérica às 2 semanas de tratamento e esta permaneceu estável durante 144 semanas. Em doentes sem terapêutica prévia, observou-se uma alteração média desde a linha de base de $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ μ mol/l) após 144 semanas de tratamento. Os aumentos médios desde a linha de base no grupo de Genvoya foram menores que no grupo do elvitegravir 150 mg/cobicistate 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) na semana 144 (diferença de $-0,04$, $p < 0,001$).

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos

Nos estudos em doentes sem terapêutica prévia, observaram-se aumentos dos parâmetros dos lípidos em jejum em ambos os grupos de tratamento para o colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) pelo método direto e triglicéridos na semana 144, em relação ao valor inicial. O aumento mediano dos referidos parâmetros desde o início foi superior no grupo de Genvoya em comparação com o grupo do E/C/F/TDF na semana 144 ($p < 0,001$, em termos de diferença entre grupos de tratamento para o colesterol total em jejum, C-LDL e C-HDL direto e triglicéridos). A alteração mediana (Q1, Q3) na razão entre o colesterol total e o colesterol-HDL na semana 144, em relação à linha de base, foi de $0,2$ ($-0,3; 0,7$) no grupo de Genvoya e $0,1$ ($-0,4; 0,6$) no grupo do E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para a diferença entre grupos de tratamento).

População pediátrica

Num estudo clínico aberto (GS-US-292-0106), avaliou-se a segurança de Genvoya, durante 48 semanas, em doentes infetados pelo VIH-1 adolescentes com $12 < \text{idade} < 18$ anos de idade e com peso ≥ 35 kg, sem terapêutica prévia ($n = 50$), e em crianças com $8 < \text{idade} < 12$ anos de idade e com peso > 25 kg, virologicamente suprimidas ($n = 23$). O perfil de segurança em doentes pediátricos que receberam tratamento com Genvoya foi semelhante ao observado nos adultos.

Outras populações especiais

Doentes com compromisso renal

Num estudo clínico aberto (GS-US-292-0112), avaliou-se a segurança de Genvoya, durante 144 semanas, em 248 doentes infetados pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de filtração glomerular estimada pelo método de Cockcroft-Gault [TFGe_{CG}]: 30-69 ml/min) que ou não tinham recebido terapêutica prévia ($n = 6$) ou estavam virologicamente suprimidos ($n = 242$). O perfil de segurança de Genvoya em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado foi semelhante ao observado nos doentes com função renal normal (ver secção 5.1).

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB

Num estudo clínico aberto (GS-US-292-1249), avaliou-se a segurança de Genvoya em 72 doentes coinfectados pelo VIH/VHB a receberem tratamento para o VIH, até à semana 48, no qual os doentes mudaram de outro regime antirretroviral (que incluiu tenofovir desoproxil fumarato [TDF] em 69 de 72 doentes) para Genvoya. Com base nestes dados limitados, o perfil de segurança de Genvoya em doentes com coinfeção pelo VIH/VHB foi semelhante ao observado nos doentes com monoinfeção pelo VIH-1.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Genvoya consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente.

Como o elvitegravir e o cobicistate apresentam uma ligação elevada às proteínas plasmáticas é pouco provável que os mesmos sejam removidos de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal. A emtricitabina pode ser removida por hemodiálise, a qual remove aproximadamente 30% da dose de emtricitabina, durante um período de diálise de 3 horas, iniciada 1,5 horas após a administração da dose de emtricitabina. O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações. Código ATC: J05AR18.

Mecanismo de ação

O elvitegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase do VIH-1 (INSTI - *integrase strand transfer inhibitor*). A integrase é uma enzima codificada pelo VIH-1 que é necessária para a replicação viral. A inibição da integrase previne a integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) do VIH-1 no ADN genómico do hospedeiro, bloqueando a formação do pró-vírus do VIH-1 e a propagação da infeção viral.

O cobicistate é um inibidor seletivo, baseado no mecanismo das enzimas dos citocromos P450 (CYP) da subfamília CYP3A. A inibição do metabolismo mediado pelo CYP3A pelo cobicistate aumenta a exposição sistémica de substratos do CYP3A, como o elvitegravir, cuja biodisponibilidade é limitada e a semivida é encurtada pelo metabolismo dependente do CYP3A.

A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicitidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da transcriptase reversa (TR) do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e um pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o TDF em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e nos macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN. O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

Atividade antiviral *in vitro*

O elvitegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida demonstraram ter uma atividade antiviral sinérgica em culturas de células. A sinergia antiviral manteve-se para o elvitegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida quando testados na presença de cobicistate.

A atividade antiviral do elvitegravir contra isolados clínicos e laboratoriais do VIH-1 foi analisada em células linfoblastóides, monócitos/macrófagos e em linfócitos do sangue periférico e os valores da concentração eficaz a 50% (CE₅₀) estavam no intervalo de 0,02 a 1,7 nM. O elvitegravir apresentou atividade antiviral contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G e O do VIH-1 (os valores de CE₅₀ variaram entre 0,1 e 1,3 nM) e atividade contra o VIH-2 (CE₅₀ de 0,53 nM).

O cobicistate não possui atividade detetável antiviral contra o VIH-1 e não antagoniza os efeitos antivirais de elvitegravir, emtricitabina ou tenofovir.

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, na linhagem celular MAGI CCR5 e nas CsMSP. Os valores da CE₅₀ para a emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 µM. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os subtipos A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 a 0,075 µM) e demonstrou atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 a 1,5 µM).

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 subtipo B foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4⁺. Os valores da CE₅₀ para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 2,0 a 14,7 nM. O tenofovir alafenamida apresentou atividade antiviral em culturas de células contra todos os grupos do VIH-1 (M, N e O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE₅₀ variaram entre 0,10 e 12,0 nM) e demonstrou ter atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,91 a 2,63 nM).

Resistência

In vitro

A sensibilidade diminuída ao elvitegravir está associada com mais frequência às mutações da integrase T66I, E92Q e Q148R. Outras mutações da integrase na seleção de culturas celulares incluíam H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q e R263K. O VIH-1 com as substituições selecionadas pelo raltegravir T66A/K, Q148H/K e N155H apresentou resistência cruzada ao elvitegravir.

Não é possível demonstrar resistência *in vitro* com o cobicistate devido à ausência de atividade antiviral.

A sensibilidade diminuída à emtricitabina está associada às mutações M184V/I na TR do VIH-1.

Os isolados do VIH-1 com sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida exprimem uma mutação K65R na TR do VIH-1; para além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do VIH-1. Os isolados do VIH-1 com a mutação K65R apresentam sensibilidade diminuída de baixo nível ao abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina.

Doentes sem experiência terapêutica prévia

Numa análise agrupada, efetuou-se a genotipagem em isolados plasmáticos do VIH-1 de doentes sem terapêutica antirretroviral prévia a receberem Genvoya nos estudos de Fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, com um ARN VIH-1 ≥ 400 cópias/ml aquando da confirmação da falência virológica, na semana 144 ou na altura da descontinuação precoce do medicamento do estudo. Até à semana 144, observou-se o desenvolvimento de uma ou mais mutações primárias associadas a resistência ao elvitegravir, emtricitabina ou tenofovir alafenamida nos isolados de VIH-1 de 12 em 22 doentes com dados genotípicos avaliáveis de isolados emparelhados desde o início do estudo e isolados de falência terapêutica com Genvoya (12 em 866 doentes [1,4%]) em comparação com 12 em

20 isolados de falência terapêutica de doentes com dados genotípicos avaliáveis no grupo de tratamento do E/C/F/TDF (12 em 867 doentes [1,4%]). Dos isolados de VIH-1 de 12 doentes com desenvolvimento de resistência no grupo de Genvoya, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 11) e a K65R/N (n = 2) na TR e a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) e N155H (n = 2) na integrase. Dos isolados do VIH-1 de 12 doentes com desenvolvimento de resistência no grupo E/C/F/TDF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 9), a K65R/N (n = 4) e L210W (n = 1) na TR e a E92Q/V (n = 4), e a Q148R (n = 2) e a N155H/S (n = 3) na integrase. A maioria dos isolados do VIH-1 de doentes em ambos os grupos de tratamento que desenvolveram mutações de resistência ao elvitegravir desenvolveram mutações de resistência tanto à emtricitabina como ao elvitegravir.

Em análises fenotípicas de doentes na população de análise final de resistências, 7 em 22 doentes (32%) tinham isolados do VIH-1 com sensibilidade diminuída ao elvitegravir no grupo de Genvoya em comparação com isolados do VIH-1 de 7 em 20 doentes (35%) no grupo do E/C/F/TDF, isolados do VIH-1 de 8 doentes (36%) apresentaram sensibilidade diminuída à emtricitabina no grupo de Genvoya em comparação com isolados do VIH-1 de 7 doentes (35%) no grupo do E/C/F/TDF. Um doente no grupo de Genvoya (1 em 22 [4,5%]) e 2 doentes no grupo do E/C/F/TDF (2 em 20 [10%]) apresentaram sensibilidade diminuída ao tenofovir.

Em doentes com supressão virológica

Três doentes com resistência emergente do VIH-1 a Genvoya foram identificados (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) até à semana 96 num estudo clínico com doentes com supressão virológica que mudaram de um regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e um terceiro agente (GS-US-292-0109, n = 959).

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB

Num estudo clínico em doentes infetados pelo VIH com supressão virológica coinfectados com hepatite B crónica, que receberam Genvoya durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 doentes qualificaram-se para análise de resistência. Nestes 2 doentes, não foram identificadas substituições de aminoácidos associadas a resistência a qualquer um dos componentes de Genvoya no VIH-1 ou VHB.

Resistência cruzada em doentes infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia ou virológicamente suprimidos

Os vírus resistentes ao elvitegravir apresentam graus variáveis de resistência cruzada ao INSTI raltegravir, conforme o tipo e número de mutações. Os vírus que exprimem as mutações T66I/A mantêm a sensibilidade ao raltegravir, enquanto que a maior parte dos outros padrões demonstraram uma sensibilidade diminuída ao raltegravir. Os vírus que exprimem mutações resistentes ao elvitegravir ou ao raltegravir mantêm a sensibilidade ao dolutegravir.

Os vírus resistentes à emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas retiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e à zidovudina.

As mutações K65R e K70E resultam numa sensibilidade diminuída ao abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, mas retêm a sensibilidade à zidovudina.

Dados clínicos

Doentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia

Nos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem Genvoya (n = 866) uma vez por dia ou 150 mg de elvitegravir/150 mg de cobicistate/200 mg de emtricitabina/245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (E/C/F/TDF) (n = 867) uma vez por dia. A idade média era de 36 anos (intervalo de 18-76), 85% eram do sexo masculino, 57% eram caucasianos, 25% eram negros, e 10% eram asiáticos. Dezanove por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. O ARN VIH-1 plasmático médio inicial era de 4,5 log₁₀ cópias/ml (intervalo de 1,3-7,0) e 23% tinham cargas virais iniciais > 100.000 cópias/ml. A contagem média inicial de células CD4⁺ foi de 427 células/mm³ (intervalo de 0-1.360) e 13% tinham uma contagem de células CD4⁺ < 200 células/mm³.

Genvoya demonstrou superioridade estatística na obtenção de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com o E/C/F/TDF às 144 semanas. A diferença percentual foi de 4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%). Os resultados agrupados do tratamento às 48 e 144 semanas estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Resultados virológicos agrupados dos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 nas semanas 48 e 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 VIH-1 < 50 cópias/ml	92%	90%	84%	80%
Diferença entre tratamentos	2,0% (IC 95%: -0,7% a 4,7%)		4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^c	4%	4%	5%	4%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144	4%	6%	11%	16%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^d	1%	2%	1%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível ^c	2%	4%	9%	11%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	1%	< 1%	1%	1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por subgrupo				
Idade				
< 50 anos	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 anos	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sexo				
Masculino	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Feminino	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Raça				
Negra	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Não negra	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Carga viral inicial				
≤ 100.000 cópias/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 cópias/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Contagem inicial 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 VIH-1 < 20 cópias/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Diferença entre tratamentos	0,4% (IC 95%: -3,0% a 3,8%)		5,4% (IC 95%: 1,5% a 9,2%)	

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

a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 294 e 377 (inclusive); a janela da semana 144 encontrava-se entre o dia 966 e 1049 (inclusive).

b Em ambos os estudos, os doentes foram estratificados em função do ARN VIH-1 (≤ 100.000 cópias/ml, > 100.000 cópias/ml a ≤ 400.000 cópias/ml, ou > 400.000 cópias/ml), da contagem de células CD4⁺ (< 50 células/μl, 50-199 células/μl, ou ≥ 200 células/μl), e por região (EUA ou ex-EUA).

c Incluiu doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou 144; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral de ≥ 50 cópias/ml.

- d Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo ao longo de toda a janela de tempo desde o dia 1 se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.
- e Inclui doentes que interromperam por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo foi de 230 células/mm³ em doentes tratados com Genvoya e 211 células/mm³ em doentes tratados com E/C/F/TDF (p = 0,024) na semana 48 e de 326 células/mm³ em doentes tratados com Genvoya e 305 células/mm³ em doentes tratados com E/C/F/TDF (p = 0,06) na semana 144.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com supressão virológica

No Estudo GS-US-292-0109, avaliou-se a eficácia e a segurança ao mudar-se do efavirenz (EFV)/emtricitabina (FTC)/TDF, FTC/TDF mais atazanavir (potenciado com o cobicistate ou com o ritonavir), ou E/C/F/TDF para Genvoya num estudo aberto, aleatorizado em doentes adultos (n = 1,436) com infeção pelo VIH-1, virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml). Os doentes deveriam ter mantido uma supressão estável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) no seu regime inicial durante, pelo menos, 6 meses e ter um VIH-1 sem mutações de resistência a qualquer um dos componentes de Genvoya antes da entrada no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para mudarem para Genvoya no início do estudo (n = 959), ou permanecerem no seu regime antirretroviral inicial (n = 477). Os doentes tinham uma idade média de 41 anos (intervalo de 21-77), 89% eram do sexo masculino, 67% eram caucasianos e 19% eram negros. A contagem média inicial de células CD4+ era de 697 células/mm³ (intervalo de 79-1.951). Os doentes foram estratificados em função do seu regime de tratamento anterior. No rastreio, 42% dos doentes estavam a receber FTC/TDF mais atazanavir (potenciado com o cobicistate ou com o ritonavir), 32% dos doentes estavam a receber E/C/F/TDF, e 26% dos doentes estavam a receber EFV/FTC/TDF.

A mudança de um regime à base de TDF para Genvoya foi superior na manutenção de um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml em comparação com a permanência no regime inicial (tabela 4).

Tabela 4: Resultados virológicos do Estudo GS-US-292-0109 nas semanas 48^a e 96^b

	Semana 48		Semana 96	
	Genvoya (n = 959)	Regime inicial (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Regime inicial (n = 477)
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	97%	93%	93%	89%
Diferença entre tratamentos	4,1% (IC 95%: 1,6% a 6,7%, p < 0,001 ^c)		3,7% (IC 95%: 0,4% a 7,0%, p < 0,017 ^c)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^d	1%	1%	2%	2%
Sem dados virológicos na janela da semana 48/semana 96	2%	6%	5%	9%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^e	1%	1%	1%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e ao último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível ^f	1%	4%	3%	6%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0%	< 1%	1%	< 1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por regime de tratamento anterior				
EFV/FTC/TDF	96%	90%	90%	86%
FTC/TDF mais 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/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

- a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 294 e 377 (inclusive).
- b A janela da semana 96 encontrava-se entre o dia 630 e 713 (inclusive).
- c O valor de p para o teste de superioridade que comparava as percentagens de sucesso virológico era do teste estratificado CMH em função do regime de tratamento anterior (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF mais atazanavir potenciado ou E/C/F/TDF).
- d Incluiu doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou semana 96; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção apresentavam um valor viral de ≥ 50 cópias/ml.
- e Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo ao longo de toda a janela temporal desde o dia 1 se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.
- f Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado

No Estudo GS-US-292-0112, avaliou-se a eficácia e a segurança de Genvoya num estudo clínico aberto com 242 doentes com infeção pelo VIH-1, com compromisso renal ligeiro a moderado (TFGe_{CG}: 30-69 ml/min). Os doentes estavam virolologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem para Genvoya. A idade média era de 58 anos (intervalo de 24-82), com 63 doentes (26%) com idade ≥ 65 anos. Setenta e nove por cento eram do sexo masculino, 63% eram caucasianos, 18% eram negros, e 14% eram asiáticos. Treze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. Na linha de base, 80 doentes (33%) tinham uma TFGe_{CG} < 50 ml/min e 162 doentes tinham uma TFGe_{CG} ≥ 50 ml/min. No início, a TFGe mediana era de 56 ml/min. A contagem média de células CD4⁺ na linha de base foi de 664 células/mm³ (intervalo de 126-1.813).

Na semana 144, 83,1% (197/237 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para Genvoya.

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB

No estudo aberto GS-US-292-1249, a eficácia e a segurança de Genvoya foram avaliadas em doentes adultos coinfectados pelo VIH-1 e hepatite B crónica. Sessenta e nove dos 72 doentes estavam sob terapêutica antirretroviral prévia contendo TDF. No início do tratamento com Genvoya, os 72 doentes tinham apresentado supressão do VIH (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante pelo menos 6 meses com ou sem supressão do ADN do VHB e apresentavam função hepática compensada. A idade média era de 50 anos (intervalo 28-67), 92% dos doentes eram do sexo masculino, 69% eram caucasianos, 18% eram negros e 10% eram asiáticos. A contagem média de células CD4⁺ no início do estudo era de 636 células/mm³ (intervalo 263-1498). Oitenta e seis por cento dos doentes (62/72) apresentavam supressão do VHB (ADN VHB < 29 UI/ml) e 42% (30/72) eram positivos para AgHBe no início do estudo.

Dos doentes que eram positivos para AgHBe no início do estudo, 1/30 (3,3%) alcançou seroconversão para anti-HBe na semana 48. Dos doentes que eram positivos para AgHBs no início do estudo, 3/70 (4,3%) alcançaram seroconversão para anti-HBs na semana 48.

Na semana 48, 92% dos doentes (66/72) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após mudança para Genvoya. A alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4⁺ na semana 48 foi de -2 células/mm³. Noventa e dois por cento (66/72 doentes) apresentavam ADN VHB < 29 UI/ml utilizando uma análise em falta = falência na semana 48. Dos 62 doentes que apresentavam supressão do VHB no início do estudo, 59 permaneceram com supressão e 3 apresentaram dados em falta. Dos 10 doentes que não apresentavam supressão do VHB no início do estudo (ADN VHB ≥ 29 UI/ml), 7 passaram a apresentar supressão, 2 permaneceram com níveis detetáveis e 1 apresentou dados em falta.

Existem dados clínicos limitados sobre a utilização de Genvoya em doentes coinfectados por VIH/VHB sem experiência terapêutica prévia.

Alterações nas determinações da densidade mineral óssea

Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, Genvoya foi associado a reduções menores da densidade mineral óssea (DMO) em comparação com E/C/F/TDF, determinada por análise DXA da anca (alteração média: -0,8% vs. -3,4%, $p < 0,001$) e da coluna lombar (alteração média: -0,9% vs. -3,0%, $p < 0,001$), após 144 semanas de tratamento.

Observaram-se melhorias da DMO ao fim de 96 semanas, após a mudança de um regime contendo TDF para Genvoya, comparativamente com a manutenção num regime contendo TDF.

Alterações nas determinações da função renal

Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, Genvoya foi associado a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal (determinados após 144 semanas de tratamento pela taxa de filtração glomerular estimada pelo método de Cockcroft-Gault e a razão entre a proteína na urina e a creatinina e, após 96 semanas de tratamento, pela razão entre a albumina na urina e a creatinina) em comparação com E/C/F/TDF (ver também secção 4.4). Durante as 144 semanas de tratamento, nenhum indivíduo descontinuou Genvoya devido a um acontecimento adverso renal resultante do tratamento em comparação com os 12 indivíduos que descontinuaram E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Foi mantido um melhor perfil de segurança renal ao longo da semana 96 em doentes que mudaram para Genvoya comparativamente com os doentes que permaneceram num regime contendo TDF.

População pediátrica

No Estudo GS-US-292-0106, avaliou-se a eficácia, segurança e farmacocinética de Genvoya num estudo aberto em doentes infetados pelo VIH-1 adolescentes com 12 a < 18 anos de idade e com peso ≥ 35 kg, sem terapêutica prévia ($n = 50$) na Coorte 1, e em crianças com 8 a < 12 anos de idade e com peso > 25 kg, virologicamente suprimidas ($n = 23$) na Coorte 2.

Os doentes da Coorte 1 tinham uma idade média de 15 anos (intervalo de 12 a 17), 44% eram do sexo masculino, 12% eram asiáticos e 88% eram negros. No início do estudo, o ARN VIH-1 plasmático médio era de 4,6 \log_{10} cópias/ml, a contagem mediana de células CD4+ era de 456 células/mm³ (intervalo de: 95 a 1.110), e a percentagem mediana de CD4+ era de 23% (intervalo de: 7 a 45%). Globalmente, 22% apresentavam um ARN VIH-1 plasmático inicial > 100.000 cópias/ml.

Na semana 48, a taxa de resposta virológica a Genvoya nos adolescentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia foi semelhante às taxas de resposta nos estudos em adultos com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia. Em doentes tratados com Genvoya, 92% (46/50) atingiram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml. O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo até à semana 48 foi de 224 células/mm³. Três doentes apresentaram falência virológica na semana 48; não foi detetada resistência virológica ao Genvoya.

Os doentes da Coorte 2 tinham uma idade média de 10 anos (intervalo de: 8 a 11) e um peso médio de 32 kg (intervalo de: 26 a 58 kg) no início do estudo, 39% eram do sexo masculino, 13% eram asiáticos e 78% eram negros. No início do estudo, a contagem mediana de células CD4+ era de 969 células/mm³ (intervalo de: 603 a 1.421), e a percentagem mediana de CD4+ era de 39% (intervalo de: 30% a 51%).

Após a mudança para Genvoya, 100% (23/23) dos doentes da Coorte 2 permaneceram com supressão (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 48. A alteração média na contagem de células CD4+ e na percentagem de células CD4+, desde o início do estudo até à semana 48 foi de -90 células/mm³ e -1,3%, respetivamente. Na semana 48, não havia qualquer doente elegível para análise da resistência.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Genvoya em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção humana pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de Genvoya com alimentos a doentes com infeção pelo VIH-1, observaram-se concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 4 horas após a dose para o elvitegravir, 3 horas após a dose para o cobicistate, 3 horas após a dose para a emtricitabina e 1 hora após a dose para o tenofovir alafenamida. A C_{max} , a AUC_{tau} , e a $C_{mínima}$ médias (média \pm DP) no estado de equilíbrio, em doentes com infeção pelo VIH-1, foram respetivamente de $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ para o elvitegravir, o que dá um quociente inibidor de ~ 10 (razão de $C_{mínima}$: IC_{95} ajustado à ligação às proteínas para o vírus de estirpes do tipo selvagem do VIH-1). A C_{max} média, a AUC_{tau} , e a $C_{mínima}$ (média \pm DP) no estado de equilíbrio correspondentes foram de $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ para o cobicistate, de $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ para a emtricitabina. A C_{max} média no estado de equilíbrio e a AUC_{tau} para o tenofovir alafenamida foram de $0,16 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ e $0,21 \pm 0,15 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respetivamente.

A C_{max} e a AUC do elvitegravir aumentaram respetivamente 22% e 36% com uma refeição ligeira, e 56% e 91% com uma refeição de alto teor em gorduras em relação ao estado de jejum. As exposições do cobicistate não foram afetadas por uma refeição ligeira e, embora se verificasse uma diminuição modesta da C_{max} e da AUC respetivamente de 24% e 18% com uma refeição com um alto teor em gorduras, não se observou qualquer diferença no seu efeito de intensificação da ação farmacológica sobre o elvitegravir. As exposições da emtricitabina não foram afetadas por refeições ligeiras ou de alto teor em gorduras. Em relação ao estado de jejum, a administração de Genvoya com uma refeição ligeira (~ 400 kcal, 20% de gordura) ou com uma refeição com um alto teor em gordura (~ 800 kcal, 50% de gordura) não afetou as exposições globais de tenofovir alafenamida numa extensão clinicamente significativa (AUC aproximadamente 15% e 18% superior, respetivamente, com uma refeição ligeira ou uma refeição com um alto teor de gordura *versus* o jejum).

Distribuição

O elvitegravir apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de 98-99% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 ng/ml a 1,6 $\mu\text{g/ml}$. A razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de 1,37.

O cobicistate apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de 97-98% e a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de 2.

A ligação *in vitro* da emtricitabina às proteínas plasmáticas foi $< 4\%$ e independente da concentração dentro do intervalo 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de $\sim 1,0$ e a razão das concentrações médias do fármaco entre sémen e plasma foi de $\sim 4,0$.

A ligação *in vitro* do tenofovir às proteínas do plasma humano é $< 0,7\%$ e é independente da concentração no intervalo de 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. A ligação *ex vivo* de tenofovir alafenamida às proteínas do plasma humano, em amostras recolhidas durante os estudos clínicos, foi de aproximadamente 80%.

Biotransformação

O elvitegravir é submetido a um metabolismo primariamente oxidativo através do CYP3A, e é secundariamente glucuronidado através das enzimas UGT1A1/3. Após a administração oral de [^{14}C]-elvitegravir potenciado, o elvitegravir foi a espécie predominante no plasma, representando $\sim 94\%$ da radioatividade circulante. Os metabolitos aromáticos e alifáticos resultantes de hidroxilação ou glucuronidação estão presentes em níveis muito baixos, apresentando uma atividade antiviral contra o VIH-1 consideravelmente mais baixa e não contribuem para a atividade antiviral global do elvitegravir.

O cobicistate é metabolizado por oxidação mediada pelo CYP3A (principal) e/ou pelo CYP2D6 (menor) e não sofre glucuronidação. Após a administração oral de [¹⁴C]-cobicistate, 99% da radioatividade circulante no plasma consistiu em cobicistate inalterado.

Estudos *in vitro* indicam que a emtricitabina não é um inibidor das enzimas do CYP humano. Após a administração de [¹⁴C]-emtricitabina, a recuperação completa da dose de emtricitabina foi efetuada na urina (~ 86%) e nas fezes (~ 14%). Treze por cento da dose foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos putativos. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da fração tiol para formar os diastereoisômeros 3'-sulfóxido (~9% da dose) e a conjugação com o ácido glucurônico para formar o 2'-O-glucoronido (~ 4% da dose). Não foram identificados outros metabolitos.

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela catepsina A nas CsMSP (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolizado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato. Em estudos clínicos no ser humano, uma dose oral de 10 mg de tenofovir alafenamida em Genvoya resultou em concentrações de tenofovir difosfato > 4 vezes superiores nas CsMSP e concentrações > 90% inferiores de tenofovir no plasma em comparação com uma dose oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) presente em E/C/F/TDF.

In vitro, o tenofovir alafenamida não é metabolizado pelo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6. O tenofovir alafenamida é minimamente metabolizado pelo CYP3A4. A exposição ao tenofovir alafenamida não foi significativamente afetada com a coadministração da sonda efavirenz, um indutor moderado do CYP3A. Após a administração de tenofovir alafenamida, a radioatividade plasmática de [¹⁴C] demonstrou ter um perfil dependente do tempo sendo o tenofovir alafenamida a espécie mais abundante nas primeiras horas iniciais e o ácido úrico no restante período de tempo.

Eliminação

Após a administração oral de [¹⁴C]-elvitegravir/ritonavir, 94,8% da dose foi recuperada nas fezes, o que é consistente com a excreção hepatobiliar do elvitegravir; 6,7% da dose administrada foi recuperada na urina. O tempo de semivida plasmática terminal mediano do elvitegravir após a administração de E/C/F/TDF é aproximadamente de 12,9 horas.

Após a administração oral de [¹⁴C]-cobicistate, 86% e 8,2% da dose foi recuperada respetivamente nas fezes e na urina. O tempo de semivida plasmática terminal mediano do cobicistate após administração de E/C/F/TDF é aproximadamente de 3,5 horas e as exposições associadas ao cobicistate produzem uma $C_{\text{mínima}}$ de elvitegravir aproximadamente 10 vezes acima do IC_{95} ajustado à ligação às proteínas para o vírus de estirpes do tipo selvagem do VIH-1.

A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, sendo que aproximadamente 86% da dose foi recuperada na urina e aproximadamente 14% nas fezes. Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos. A depuração sistêmica da emtricitabina foi, em média, 307 ml/min. O tempo de semivida de eliminação da emtricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas.

A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que < 1% da dose é eliminada na urina. O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. O tenofovir alafenamida e o tenofovir têm uma semivida plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respetivamente. O tenofovir é eliminado do organismo pelos rins, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Farmacocinética em populações especiais

Idade, género e etnia

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao género ou etnia com o elvitegravir potenciado com cobicistate, cobicistate, emtricitabina ou tenofovir alafenamida.

As exposições de elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamida atingidas em 24 doentes adolescentes com 12 a < 18 anos de idade que receberam Genvoya no Estudo GS-US-292-0106 foram semelhantes às exposições atingidas em adultos sem terapêutica prévia após a administração de Genvoya (Tabela 5).

Tabela 5: Farmacocinética do elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamida em adolescentes e adultos sem terapêutica prévia com antirretrovirais

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

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistate; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir
N/A = não aplicável

Os dados são apresentados sob a forma de média (%CV).

a n = 24 adolescentes

b n = 23 adolescentes

c AUC_{final}

d n = 15 adolescentes

e n = 19 adultos

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

As exposições médias de elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamida atingidas em crianças com 8 a < 12 anos de idade (> 25 kg; n = 23) que receberam Genvoya no estudo GS-US-292-0106 foram superiores (20% a 80%) às exposições médias atingidas em adultos (Tabela 6).

Tabela 6: Farmacocinética do elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir e tenofovir alafenamida em crianças e adultos com supressão virológica

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

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistate; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir
N/A = não aplicável

Os dados são apresentados sob a forma de média (%CV).

a n = 23 crianças;

b n = 22 crianças

c n = 20 crianças

d AUC_{final}

e n = 19 adultos

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

Compromisso renal

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do elvitegravir, cobicistate, tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada > 15 mas < 30 ml/min) em estudos com elvitegravir potenciado com cobicistate ou com tenofovir alafenamida, respetivamente. A exposição sistémica média da emtricitabina foi mais elevada em doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) do que em indivíduos com função renal normal (11,8 µg•h/ml).

Compromisso hepático

Tanto o elvitegravir como o cobicistate são metabolizados e eliminados principalmente pelo fígado. Um estudo da farmacocinética do elvitegravir potenciado com cobicistate foi realizado em doentes sem infeção pelo VIH-1 com compromisso hepático moderado. Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nas farmacocinéticas do elvitegravir ou do cobicistate entre doentes com compromisso hepático moderado e indivíduos com função hepática normal. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética de elvitegravir ou cobicistate não foi estudado.

A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em doentes com compromisso hepático; contudo, a emtricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto do compromisso hepático deve ser limitado.

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do seu metabolito tenofovir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em indivíduos com função hepática normal. Quando corrigido o efeito da ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida não ligado (livre) são semelhantes no compromisso hepático grave e na função hepática normal.

Coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

As farmacocinéticas da emtricitabina e do tenofovir alafenamida não foram completamente avaliadas em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C. Dados limitados de uma análise farmacocinética populacional (n = 24) indicaram que a coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou C não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a exposição ao elvitegravir potenciado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O elvitegravir foi negativo num teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames) e negativo num ensaio do micronúcleo de rato *in vivo* em doses até 2.000 mg/kg. Num teste de aberração cromossómica *in vitro*, o elvitegravir foi negativo com ativação metabólica; contudo, foi observada uma resposta equívoca sem ativação.

O cobicistate não foi mutagénico nem clastogénico em ensaios de genotoxicidade convencionais. Estudos *ex vivo* no coelho e estudos *in vivo* no cão sugerem que o cobicistate tem um potencial baixo para o prolongamento QT, e pode prolongar ligeiramente o intervalo PR e diminuir a função ventricular esquerda em concentrações, pelo menos, 11 vezes mais elevadas do que a exposição humana na dose diária recomendada de 150 mg. Num estudo clínico humano em 35 indivíduos saudáveis, os ecocardiogramas realizados no início e após administração de 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, durante, pelo menos, 15 dias, não indicaram quaisquer alterações clinicamente significativas na função ventricular esquerda.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos com o cobicistate não revelaram efeitos sobre os parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou fetais. Contudo, observou-se um aumento de perdas pós-implantação e diminuição dos pesos fetais em ratos associados a diminuições significativas dos pesos corporais maternos na dose de 125 mg/kg/dia.

Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

O elvitegravir, cobicistate e emtricitabina demonstraram ter todos um baixo potencial carcinogénico no ratinho e no rato.

Os estudos pré-clínicos de tenofovir alafenamida no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da densidade mineral óssea no rato e no cão, com exposições de tenofovir, pelo menos, quatro vezes superiores às que são esperadas após a administração de Genvoya. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiócitos no olho em cães com exposições de tenofovir alafenamida e de tenofovir aproximadamente 4 e 17 vezes superiores, respetivamente, às que são esperadas após a administração de Genvoya.

O tenofovir alafenamida não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri-pós natal no rato com o TDF, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o TDF. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil fumarato reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri- e pós-natal com doses tóxicas maternas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose (como mono-hidrato)
Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Hidroxipropilcelulose
Dióxido de silício
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Polietilenoglicol (E1521)
Talco (E553B)
Laca de alumínio indigotina (E132)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma cápsula de fecho de polipropileno de rosca contínua, resistente à abertura por crianças, revestido com um revestimento de folha de alumínio com ativação por indução, contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada frasco contém excicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 novembro 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película
Elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, consulte o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos

90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película
90 (3 frascos de 30) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. **Manter o frasco bem fechado.**

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Genvoya [Apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película Elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Genvoya e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Genvoya
3. Como tomar Genvoya
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Genvoya
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Se Genvoya tiver sido receitado para o seu filho, note que toda a informação que consta deste folheto é dirigida ao seu filho (neste caso leia “o seu filho” em vez de “você”).

1. O que é Genvoya e para que é utilizado

Genvoya contém quatro substâncias ativas:

- **elvitegravir**, um medicamento antirretroviral conhecido como um inibidor da integrase
- **cobicistate**, um medicamento que potencia (intensificador farmacocinético) os efeitos do elvitegravir
- **emtricitabina**, um medicamento antirretroviral conhecido como um inibidor nucleósido da transcriptase reversa (INTR)
- **tenofovir alafenamida fumarato**, um medicamento antirretroviral conhecido como um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR)

Genvoya é um comprimido único para o **tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1)** em adultos, adolescentes e crianças com 6 anos ou mais de idade, com um peso de, pelo menos, 25 kg.

Genvoya diminui a quantidade de VIH no seu corpo. Isto irá melhorar o seu sistema imunológico e diminuir o risco de desenvolvimento de doenças ligadas à infeção pelo VIH.

2. O que precisa de saber antes de tomar Genvoya

Não tome Genvoya:

- **Se tem alergia ao elvitegravir, ao cobicistate, à emtricitabina, ao tenofovir alafenamida, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).**

- **Se estiver a tomar um destes medicamentos:**
 - **alfuzosina** (utilizada para tratar o aumento de tamanho da próstata)
 - **amiodarona, quinidina** (utilizadas para corrigir batimentos irregulares do coração)
 - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína** (utilizados para evitar convulsões)
 - **rifampicina** (utilizada para evitar e tratar a tuberculose e outras infeções)
 - **di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizadas para tratar a enxaqueca)
 - **cisaprida** (utilizada para aliviar certos problemas de estômago)
 - **hipericão** (*Hypericum perforatum*, um produto à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade) ou produtos que o contenham.
 - **lovastatina, sinvastatina** (utilizadas para diminuir o colesterol do sangue)
 - **pimozida, lurasidona** (utilizadas para tratar pensamentos ou sentimentos anormais)
 - **sildenafil** (quando utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar – uma doença dos pulmões que causa dificuldade em respirar)
 - **midazolam** administrado por vial oral, **triazolam** (utilizados para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade)

→ Se qualquer uma destas situações se aplicar a si, **não tome Genvoya e informe imediatamente o seu médico.**

Advertências e precauções

Deve necessariamente permanecer sob vigilância do seu médico enquanto estiver a tomar Genvoya.

Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar do risco ser menor com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas. Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Genvoya, pode desenvolver na mesma infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

Fale com o seu médico antes de tomar Genvoya:

- **Se tem problemas no fígado ou antecedentes de doença do fígado, incluindo hepatite.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor regime terapêutico para si.

Se tem hepatite B, os problemas do fígado podem piorar depois de parar de tomar Genvoya. É importante que não pare de tomar Genvoya sem falar antes com o seu médico: ver secção 3, *Não pare de tomar Genvoya.*

- **Se tem intolerância à lactose** (ver *Genvoya contém lactose*, mais adiante nesta secção).

Enquanto estiver a tomar Genvoya

Assim que começar a tomar Genvoya, fique atento a:

- **Sinais de inflamação ou infeção**
- **Dores nas articulações, rigidez ou problemas nos ossos**

→ **Se observar quaisquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.** Para obter mais informações, consulte a secção 4, *Efeitos secundários possíveis.*

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com 5 anos de idade ou menos ou com um peso inferior a 25 kg, independentemente da idade. A utilização de Genvoya em crianças com 5 anos de idade ou menos ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Genvoya

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Genvoya pode interferir com outros medicamentos. Como resultado, as quantidades de Genvoya ou dos outros medicamentos no seu sangue podem ser afetadas. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar corretamente ou piorar quaisquer efeitos secundários. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

Medicamentos que nunca podem ser tomados com Genvoya:

- **alfuzosina** (utilizada para tratar o aumento de tamanho da próstata)
- **amiodarona, quinidina** (utilizadas para corrigir batimentos irregulares do coração)
- **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína** (utilizados para evitar convulsões)
- **rifampicina** (utilizada para evitar e tratar a tuberculose e outras infeções)
- **di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina** (utilizadas para tratar a enxaqueca)
- **cisaprida** (utilizada para aliviar certos problemas de estômago)
- **hipericão** (*Hypericum perforatum*, um produto à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade) ou produtos que o contenham.
- **lovastatina, sinvastatina** (utilizadas para diminuir o colesterol do sangue)
- **pimozida** (utilizada para tratar pensamentos ou sentimentos anormais)
- **sildenafil** (quando utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar – uma doença dos pulmões que causa dificuldade em respirar)
- **midazolam** administrado por vial oral, **triazolam** (utilizados para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade)

→ Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, **não tome Genvoya e informe o seu médico imediatamente.**

Medicamentos utilizados para tratar a infeção pela hepatite B:

Não deve tomar Genvoya com medicamentos que contêm:

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

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos.

Outros tipos de medicamentos:

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **antifúngicos**, utilizados para tratar infeções por fungos, tais como:
 - cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e fluconazol
- **antibióticos**, utilizados para tratar infeções causadas por bactérias incluindo a tuberculose, contendo:
 - rifabutina, claritromicina e telitromicina
- **medicamentos antivirais, utilizados para tratar a hepatite C:**
 - boceprevir
- **antidepressivos**, utilizados para tratar a depressão:
 - medicamentos contendo trazodona ou escitalopram
- **sedativos e hipnóticos**, utilizados para tratar a ansiedade:
 - buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem e lorazepam

- **imunossuppressores**, utilizados para controlar a resposta imunitária do seu corpo após um transplante, tais como:
 - ciclosporina, sirolímus e tacrolímus
- **corticosteroides**, incluindo:
 - betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona.
 Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças intestinais inflamatórias, doenças inflamatórias dos olhos, das articulações e dos músculos e outras doenças inflamatórias. Se não for possível utilizar alternativas, o seu uso só deverá efetuar-se após avaliação médica e sob monitorização apertada do seu médico relativamente aos efeitos secundários dos corticosteroides.
- **medicamentos utilizados para tratar a diabetes:**
 - metformina
- **pílula contraceptiva**, utilizada para prevenir a gravidez
- **medicamentos para a disfunção erétil**, utilizados para tratar a impotência, tais como:
 - sildenafil, tadalafil e vardenafil
- **medicamentos para o coração**, tais como:
 - digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona, metoprolol, timolol, amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina e verapamil
- **medicamentos utilizados para tratar a hipertensão arterial pulmonar:**
 - bosentano e tadalafil
- **anticoagulantes**, utilizados para tornar o sangue mais fluido, tais como:
 - varfarina e dabigatran
- **broncodilatadores**, utilizados para tratar a asma e outros problemas relacionados com os pulmões:
 - salmeterol
- **medicamentos para diminuir o colesterol**, tais como:
 - atorvastatina e pitavastatina
- **medicamentos utilizados para tratar a gota:**
 - colquicina

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar estes ou quaisquer outros medicamentos.** Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

- **antiácidos**, utilizados para tratar a azia e o refluxo de ácido (ver também a secção 3, *Como tomar Genvoya*):

→ **Se estiver a tomar um antiácido ou um suplemento multivitamínico**, tome-o, pelo menos, 4 horas antes ou, pelo menos, 4 horas depois de Genvoya.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- **Utilize um método contraceptivo eficaz** enquanto estiver a tomar Genvoya.

Se estiver grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Se tomou Genvoya durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram INTR durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

Não amamente durante o tratamento com Genvoya. Isto deve-se ao facto de que algumas das substâncias ativas deste medicamento serem excretadas no leite humano. Recomenda-se que não amamente para evitar a transmissão do vírus ao bebé através do leite.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Genvoya pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Genvoya, não conduza ou ande de bicicleta e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Genvoya contém lactose

Se é intolerante à lactose ou a outros açúcares, informe o seu médico. Genvoya contém lactose mono-hidratada. Se é intolerante à lactose, ou se foi informado que tem intolerância a outros açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

→ Se qualquer uma destas situações se aplicar a si, **fale com o seu médico antes de tomar Genvoya.**

3. Como tomar Genvoya

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

Adultos: um comprimido por dia com alimentos

Adolescentes e crianças com 6 anos de idade ou mais, com um peso de, pelo menos, 25 kg: um comprimido por dia com alimentos

Não mastigue ou esmague o comprimido.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, pode dividi-lo ao meio. Tome as duas metades do comprimido, uma imediatamente depois da outra, para tomar a dose completa. Não guarde o comprimido dividido.

Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico. Isto para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Não tome antiácidos ou multivitaminas ao mesmo tempo que Genvoya. Se estiver a tomar um **antiácido** tal como hidróxido de alumínio/magnésio ou um **suplemento multivitamínico**, tome-o, pelo menos, 4 horas antes ou, pelo menos, 4 horas depois de Genvoya.

Se tomar mais Genvoya do que deveria

Se acidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Genvoya, pode ter um maior risco de ter efeitos secundários possíveis com este medicamento (ver secção 4, *Efeitos secundários possíveis*).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Genvoya

É importante que não falhe nenhuma dose de Genvoya.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose:

- **Caso se aperceba no período de 18 horas** após a hora em que habitualmente toma Genvoya, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Tome sempre o comprimido com alimentos. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual.

- **Caso se aperceba 18 horas ou mais** após a hora em que habitualmente toma Genvoya, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte com alimentos à hora habitual.

Se vomitar em menos de 1 hora após a toma de Genvoya, tome outro comprimido com alimentos.

Não pare de tomar Genvoya.

Não pare de tomar Genvoya sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Genvoya pode afetar gravemente a sua resposta a um tratamento futuro. Se o tratamento com Genvoya for interrompido por qualquer razão, fale com o seu médico antes de voltar a tomar os comprimidos de Genvoya.

Quando a quantidade de Genvoya começar a diminuir, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. É muito importante que o faça porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por um curto período de tempo. A doença pode então tornar-se mais difícil de tratar.

Se tiver infeção por VIH e hepatite B, é particularmente importante não parar o tratamento com Genvoya sem previamente consultar o seu médico. Pode necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Em alguns doentes com doença hepática (do fígado) avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que pode levar a um agravamento da sua hepatite, que pode ser potencialmente fatal.

→ **Informe imediatamente o seu médico** se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que associaria à sua hepatite B.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH, não é sempre possível dizer se alguns dos efeitos indesejados são causados por Genvoya ou por outros medicamentos que está a tomar ao mesmo tempo, ou pela doença causada pelo VIH propriamente dita.

Efeitos secundários graves possíveis: informe o seu médico imediatamente

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infeção.** Em alguns doentes com infeção pelo VIH avançada (SIDA) e antecedentes de infeções oportunistas (infeções que ocorrem em pessoas com um sistema imunológico fraco), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias logo após iniciar o tratamento contra o VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunológica do corpo, permitindo que o corpo lute contra infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- Também podem ocorrer **doenças autoimunes**, quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo, após começar a tomar medicamentos para a sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento. Esteja atento a quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas, como:
 - fraqueza muscular
 - fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que progride para o tronco

- palpitações, tremores ou hiperatividade.

→ Se observar os efeitos secundários descritos acima, informe o seu médico imediatamente.

Efeitos secundários muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- sentir-se enjoado (*náuseas*)

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- sonhos anormais
- dores de cabeça
- tonturas
- diarreia
- vômitos
- dor de estômago
- gases (*flatulência*)
- erupção na pele
- cansaço (*fadiga*)

Efeitos secundários pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- baixa contagem de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- depressão
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições (*dispepsia*)
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta (*angioedema*)
- comichão (*prurido*)

→ Se qualquer um dos efeitos secundários se agravar informe o seu médico.

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento do VIH

A frequência dos efeitos secundários seguintes é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- **Problemas nos ossos.** Alguns doentes tratados com associações de medicamentos antirretrovirais tais como Genvoya podem desenvolver uma doença óssea chamada *osteonecrose* (morte do tecido ósseo causada pela perda da irrigação de sangue no osso). Tomar este tipo de medicamentos durante um período prolongado, tomar corticosteroides, consumir bebidas alcoólicas, ter um sistema imunológico muito fraco e ter excesso de peso, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Sinais de osteonecrose são:
 - rigidez das articulações
 - dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro)
 - dificuldade em se movimentar

→ Se observar qualquer um destes sintomas, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Genvoya

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após {VAL.}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Genvoya

As substâncias ativas são elvitegravir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir alafenamida. Cada comprimido revestido por película de Genvoya contém 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido:

Lactose (sob a forma de mono-hidrato), celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.

Revestimento por película:

Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), polietilenoglicol (E1521), talco (E553B), laca de alumínio indigotina (E132), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Genvoya e conteúdo da embalagem

Genvoya comprimidos revestidos por película são comprimidos de cor verde, em forma de cápsula, gravados num lado com “GSI” e no outro lado com o número “510”. Genvoya apresenta-se em frascos de 30 comprimidos (com um excipiente de sílica gel que deve ser mantido dentro do frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos). O excipiente de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA }> <{mês de AAAA}>.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para cobicistate/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Com base em duas notificações recebidas de alteração do estado mental com compromisso da fala, marcha e tremores, e apesar de a informação ser limitada (ambas descrevendo a potencial interação entre a combinação de dose fixa de cobicistate e a lurasidona), foi identificada uma contraindicação com a lurasidona devido à inibição do CYP3A pelo cobicistate em medicamentos contendo cobicistate/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, pelo que o PRAC concordou que a informação do medicamento deveria ser atualizada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da autorização de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a cobicistate/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do medicamento que contém cobicistate/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado.