BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine en tenofoviralafenamidefumaraat, overeenkomend met 10 mg tenofoviralafenamide.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 58 mg lactose (als monohydraat).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 90 mg elvitegravir, 90 mg cobicistat, 120 mg emtricitabine en tenofoviralafenamidefumaraat, overeenkomend met 6 mg tenofoviralafenamide.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 35 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Groene, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 19 mm x 8,5 mm, met aan de ene kant van de tablet “GSI” en aan de andere kant van de tablet “510” gegraveerd.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmomhulde tabletten

Groene, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 16 mm x 7 mm, met aan de ene kant van de tablet “GSI” en een breukstreep aan de andere kant van de tablet.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Genvoya is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) zonder enige bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de klasse van integraseremmers, emtricitabine of tenofovir bij volwassenen en pediatrische patiënten in de leeftijd vanaf 2 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg.

Zie rubriek 4.2 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

Volwassenen en pediatrische patiënten die ten minste 25 kg wegen.
Eén 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablet, eenmaal daags met voedsel in te nemen.

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder die ten minste 14 kg tot minder dan 25 kg wegen.
Eén 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablet, eenmaal daags met voedsel in te nemen.

Wanneer de patiënt een dosis Genvoya heeft overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Genvoya zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Genvoya heeft overgeslagen en dit later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Genvoya overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen
Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van Genvoya noodzakelijk (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornis
Bij volwassenen of adolescenten (van ten minste 12 jaar oud en met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg) met een geschatte creatinineklaring (CrCl) **≥** 30 ml/min is geen dosisaanpassing van Genvoya noodzakelijk. Genvoya moet worden gestopt bij patiënten met een geschatte CrCl die tijdens de behandeling afneemt tot minder dan 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

Bij volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergaan, is geen dosisaanpassing van Genvoya noodzakelijk; Genvoya dient in het algemeen echter te worden vermeden bij deze patiënten, maar kan bij hen worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2). Op hemodialysedagen moet Genvoya worden toegediend na voltooiing van de hemodialysebehandeling.

Genvoya dient te worden vermeden bij patiënten met een geschatte CrCl ≥ 15 ml/min en < 30 ml/min, en ook bij patiënten met een geschatte CrCl < 15 ml/min die geen chronische hemodialyse ondergaan, aangezien de veiligheid van Genvoya niet is vastgesteld bij deze patiëntgroepen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar om dosisaanbevelingen te doen bij kinderen jonger dan 12 jaar met een nierfunctiestoornis of bij kinderen jonger dan 18 jaar met een terminale nieraandoening.

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Genvoya noodzakelijk. Genvoya is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); daarom wordt Genvoya niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Genvoya bij kinderen jonger dan 2 jaar, of met een gewicht < 14 kg, zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Genvoya dient oraal, eenmaal daags, met voedsel, te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet op de filmomhulde tablet te kauwen of ze fijn te maken. Voor patiënten die de tablet niet in zijn geheel kunnen inslikken kan de tablet in tweeën worden gebroken en kunnen beide helften na elkaar worden ingenomen, zodat de gehele dosis onmiddellijk wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties zijn geassocieerd met ernstige of levensbedreigende bijwerkingen. Daarom dient Genvoya niet gelijktijdig te worden toegediend met onder andere de volgende geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5):

- alfa-1-adrenoreceptorantagonisten: alfuzosine
- antiaritmica: amiodaron, kinidine
- ergotderivaten: dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine
- gastro-intestinale motiliteitsmiddelen: cisapride
- HMG-CoA-reductaseremmers: lovastatine, simvastatine
- lipidemodificerend middel: lomitapide
- neuroleptica/antipsychotica: pimozide, lurasidon
- PDE-5-remmers: sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie
- sedativa/hypnotica: oraal toegediend midazolam, triazolam

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die sterke inductoren van CYP3A zijn, vanwege het potentieel voor verlies van virologische respons en mogelijke resistentie tegen Genvoya. Daarom dient Genvoya niet gelijktijdig te worden toegediend met onder andere de volgende geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5):

- anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- antimycobacteriële middelen: rifampicine
- kruidengeneesmiddelen: St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Gelijktijdige toediening met dabigatranetexilaat, een P-glycoproteïne (P-gp)-substraat (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en het hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die antiretrovirale therapie krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

De veiligheid en werkzaamheid van Genvoya bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv-1 en hepatitis C-virus (HCV) zijn niet vastgesteld.

Tenofoviralafenamide is werkzaam tegen hepatitis B-virus (HBV). Stoppen van de behandeling met Genvoya bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV die stoppen met de behandeling met Genvoya dienen gedurende ten minste enige maanden door middel van zowel klinisch vervolgonderzoek als laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden.

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Genvoya bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening zijn niet vastgesteld.

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere door cytomegalovirus veroorzaakte retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jirovecii* veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld in het kader van immuunreactivering; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Patiënten die Genvoya of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie blijven ontwikkelen, en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met hiv-geassocieerde aandoeningen.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Nefrotoxiciteit

Postmarketinggevallen van een nierfunctiestoornis, waaronder acuut nierfalen en proximale renale tubulopathie, zijn gemeld voor producten die tenofoviralafenamide bevatten. Een potentieel risico op nefrotoxiciteit als gevolg van chronische blootstelling aan lage tenofovirconcentraties vanwege dosering met tenofoviralafenamide kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Het wordt aanbevolen dat de de nierfunctie voorafgaand aan of bij aanvang van de behandeling met Genvoya bij alle patiënten wordt beoordeeld en dat die ook tijdens de behandeling, indien klinisch relevant, bij alle patiënten wordt gecontroleerd. Bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie krijgen of aanwijzingen voor proximale renale tubulopathie moet stopzetting van Genvoya worden overwogen.

Patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergaan

Genvoya dient in het algemeen te worden vermeden bij volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min), maar kan bij hen worden gebruikt als zij chronische hemodialyse ondergaan en de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.2). In een onderzoek naar Genvoya bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen, bleef de werkzaamheid gedurende 48 weken in stand maar was de blootstelling aan emtricitabine significant hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Hoewel er geen nieuwe veiligheidsproblemen werden vastgesteld, blijven de implicaties van verhoogde blootstelling aan emtricitabine onzeker (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Bepaalde geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig worden toegediend met Genvoya (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Genvoya mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Genvoya dient niet gelijktijdig toegediend te worden met geneesmiddelen die tenofoviralafenamide, tenofovirdisoproxil, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten, die worden gebruikt voor de behandeling van HBV-infectie (zie rubriek 4.5).

Vereisten met betrekking tot anticonceptie
Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten ofwel een hormonaal anticonceptivum gebruiken dat ten minste 30 µg ethinyloestradiol bevat en dat drospirenon of norgestimaat als het progestageen bevat, ofwel een alternatieve, betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubriek 4.5 en 4.6). Gebruik van Genvoya met orale anticonceptiva die andere progestagenen bevatten, dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). De plasmaconcentraties van drospirenon zullen naar verwachting verhoogd zijn na gelijktijdige toediening met Genvoya en klinische controle wordt aanbevolen vanwege het potentieel voor hyperkaliëmie (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Het is aangetoond dat behandeling met cobicistat en elvitegravir tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap resulteert in een lagere blootstelling aan elvitegravir (zie rubriek 5.2). De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende versterkende werking. De substantieel verlaagde blootstelling aan elvitegravir kan resulteren in virologisch falen en een verhoogd risico op overdracht van de HIV-infectie van moeder op kind. Daarom mag de behandeling met Genvoya niet worden gestart tijdens de zwangerschap, en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens behandeling met Genvoya worden overgeschakeld op een alternatief regime (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

Bij patiënten in de leeftijd van 3 tot < 12 jaar die Genvoya kregen gedurende 48 weken in onderzoek GS-US-292-0106, zijn verminderingen van de BMD (≥ 4%) van de wervelkolom en het totale lichaam zonder hoofd (TBLH, *total-body-less-head*) gemeld (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De

langetermijneffecten van veranderingen in de BMD op het groeiende bot, waaronder het risico op fractuur, zijn onzeker. Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen om een beslissing over de gepaste controle tijdens de behandeling te nemen.

Hulpstoffen

Genvoya bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Genvoya mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Daarom wordt geen informatie gegeven over geneesmiddeleninteracties met andere antiretrovirale middelen (waaronder PI's en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers [NNRTI's]) (zie rubriek 4.4). Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Genvoya mag niet gelijktijdig toegediend worden met geneesmiddelen die tenofoviralafenamide, tenofovirdisoproxil, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten en die gebruikt worden voor de behandeling van een HBV-infectie.

Elvitegravir

Elvitegravir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, en geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, kunnen invloed hebben op de blootstelling aan elvitegravir. Gelijktijdige toediening van Genvoya met geneesmiddelen die CYP3A induceren, kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van elvitegravir en een verminderd therapeutisch effect van Genvoya (zie "Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd" en rubriek 4.3). Elvitegravir heeft het potentieel om CYP2C9 en/of induceerbare uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)-enzymen te induceren; hierdoor kan het de plasmaconcentraties van substraten van deze enzymen doen afnemen.

Cobicistat

Cobicistat is een sterke, op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer en is ook een CYP3A-substraat. Cobicistat is ook een zwakke CYP2D6-remmer en wordt, in mindere mate, gemetaboliseerd door CYP2D6. Geneesmiddelen die CYP3A remmen, kunnen de klaring van cobicistat verlagen, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van cobicistat. Gebruik van geneesmiddelen met actieve metaboliet(en) die door CYP3A wordt/worden gevormd, kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en).

Geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van het CYP3A-metabolisme en een groot *first pass*-metabolisme hebben, zijn het meest gevoelig voor grote stijgingen in blootstelling wanneer ze gelijktijdig met cobicistat worden toegediend (zie "Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd" en rubriek 4.3).

Cobicistat remt de volgende transporteiwitten: P-gp, borstkankerresistentie-eiwit (BCRP, *breast cancer resistance protein*), organisch aniontransporterend polypeptide (OATP) 1B1 en OATP1B3. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp, BCRP, OATP1B1 en OATP1B3, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze middelen.

Emtricitabine

Uit *in-vitro*-onderzoek en klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties is gebleken dat het potentieel voor CYP-gemedieerde interacties tussen emtricitabine en andere geneesmiddelen laag is. Gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die worden geëlimineerd door actieve tubulaire secretie, kan de concentraties van emtricitabine en/of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verhogen. Geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen, kunnen de concentraties van emtricitabine verhogen.

Tenofoviralafenamide

Tenofoviralafenamide wordt getransporteerd door P-gp en BCRP. Geneesmiddelen die een sterke invloed hebben op de P-gp- en BCRP-activiteit kunnen zorgen voor veranderingen in de absorptie van tenofoviralafenamide. Bij gelijktijdige toediening met cobicistat door inname van Genvoya werd echter een vrijwel maximale remming van P-gp door cobicistat bereikt, wat leidde tot een verhoogde beschikbaarheid van tenofoviralafenamide met daaruit resulterende blootstellingen die vergelijkbaar waren met afzonderlijk toegediend tenofoviralafenamide 25 mg. Als zodanig wordt niet verwacht dat de blootstelling aan tenofoviralafenamide na toediening van Genvoya verder stijgt wanneer het wordt gebruikt in combinatie met een andere P-gp- en/of BCRP-remmer (bijv. ketoconazol). Op basis van gegevens uit een *in-vitro*-onderzoek zal gelijktijdige toediening van tenofoviralafenamide en xanthineoxidaseremmers (bijv. febuxostat) de systemische blootstelling aan tenofovir *in vivo* naar verwachting niet verhogen. Uit *in-vitro*-onderzoek en klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties is gebleken dat het potentieel voor CYP-gemedieerde interacties tussen tenofoviralafenamide en andere geneesmiddelen laag is. Tenofoviralafenamide is geen remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Tenofoviralafenamide is geen remmer of inductor van CYP3A *in vivo*. Tenofoviralafenamide is *in vitro* een substraat van OATP. Een remmer van OATP en BCRP is onder andere ciclosporine.

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

Gelijktijdige toediening van Genvoya en bepaalde geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd, kan leiden tot verhoging van de plasmaconcentraties van deze middelen, die geassocieerd zijn met een potentieel voor ernstige of levensbedreigende bijwerkingen, zoals perifeer vasospasme of ischemie (bijv. dihydro-ergotamine, ergotamine, ergometrine), of myopathie, met inbegrip van rabdomyolyse (bijv. simvastatine, lovastatine), of verlengde of verhoogde sedatie of respiratoire depressie (bijv. oraal toegediend midazolam, of triazolam). Gelijktijdige toediening van Genvoya en andere geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd, zoals amiodaron, lomitapide, kinidine, cisapride, pimozide, lurasidon, alfuzosine en sildenafil voor pulmonale arteriële hypertensie, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van Genvoya en bepaalde geneesmiddelen die CYP3A induceren, zoals St. Janskruid (*Hypericum perforatum*), rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne, kan resulteren in significant verlaagde plasmaconcentraties van cobicistat en elvitegravir, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.3).

Andere interacties

Cobicistat en tenofoviralafenamide zijn *in vitro* geen remmers van humaan UGT1A1. Het is niet bekend of cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide remmers zijn van andere UGT-enzymen.

Interacties tussen de componenten van Genvoya en potentieel gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als "↑", een daling als "↓", geen verandering als "↔"). De beschreven interacties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met Genvoya, of de componenten van Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviralafenamide), als afzonderlijke middelen en/of in combinatie, of zijn potentiële geneesmiddeleninteracties die met Genvoya kunnen optreden.

Tabel 1: Interacties tussen de afzonderlijke componenten van Genvoya en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}[1]**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Genvoya**
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol (200 mg tweemaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)[2]	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 67% C_{max}: ↔ Concentraties van ketoconazol en/of cobicistat kunnen stijgen bij gelijktijdige toediening van Genvoya.	Bij toediening samen met Genvoya mag de maximale dagdosis ketoconazol niet hoger zijn dan 200 mg per dag. Voorzichtigheid is geboden en klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening.
Itraconazol[3] Voriconazol[3] Posaconazol[3] Fluconazol	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van itraconazol, fluconazol en posaconazol kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat. De concentraties van voriconazol kunnen stijgen of dalen bij gelijktijdige toediening met Genvoya.	Bij gelijktijdige toediening met Genvoya dient klinische controle te worden uitgevoerd. Bij toediening samen met Genvoya mag de maximale dagdosis itraconazol niet hoger zijn dan 200 mg per dag. Een risico-batenanalyse wordt aanbevolen om het gebruik van voriconazol met Genvoya te rechtvaardigen.
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine (150 mg om de andere dag)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Gelijktijdige toediening van rifabutine, een sterke CYP3A-inductor, kan resulteren in significant afgenomen plasmaconcentraties van cobicistat en elvitegravir, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie. Rifabutine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desacetylrifabutine AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔	Gelijktijdige toediening van Genvoya en rifabutine wordt niet aanbevolen. Als toediening van de combinatie nodig is, is de aanbevolen dosis rifabutine 3 maal per week 150 mg, op vaste dagen (bijv. op maandag-woensdag-vrijdag). Intensievere controle op rifabutine-geassocieerde bijwerkingen, waaronder neutropenie en uveïtis, is noodzakelijk vanwege een verwachte stijging van de blootstelling aan desacetylrifabutine. Een verdere dosisverlaging van rifabutine is niet onderzocht. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat een dosis van tweemaal per week 150 mg geen optimale blootstelling aan rifabutine geeft, waardoor een risico ontstaat op rifamycine-resistentie en falen van de behandeling.
Geneesmiddelen tegen het hepatitis C-virus		

Ledipasvir (90 mg eenmaal daags)/ Sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)/Emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ Tenofoviralafenamide (10 mg eenmaal daags)[5]	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 28% Sofosbuvirmetaboliet GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamide: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing van ledipasvir/sofosbuvir en Genvoya.
Sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)/Velpatasvir (100 mg eenmaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)/Emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ Tenofoviralafenamide (10 mg eenmaal daags)[5]	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamide: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↓ 20%	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing van sofosbuvir/velpatasvir en Genvoya.

Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg eenmaal daags)[7]/ Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/ Cobicistat (150 mg eenmaal daags)/ Emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ Tenofoviralafenamide (10 mg eenmaal daags)[5]	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 27% Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{min}: n.v.t. 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}: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 250% C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamide: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↓ 21%	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en Genvoya.
Macrolide antibiotica		
Claritromycine	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Concentraties van claritromycine en/of cobicistat kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening van Genvoya.	Dosering van claritromycine dient te worden gebaseerd op de CrCl van de patiënt, rekening houdend met het effect van cobicistat op CrCl en serumcreatinine (zie rubriek 4.8). Patiënten met een CrCl hoger dan of gelijk aan 60 ml/min: er is geen dosisaanpassing van claritromycine vereist. Patiënten met een CrCl tussen 30 ml/min en 60 ml/min: de dosis claritromycine dient met 50% te worden verminderd.
Telitromycine	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Concentraties van telitromycine en/of cobicistat kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening van Genvoya.	Klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van Genvoya.
ANTICONVULSIVA		

Carbamazepine (200 mg tweemaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Gelijktijdige toediening van carbamazepine, een sterke CYP3A-inductor, kan resulteren in significant afgenomen plasmaconcentraties van cobicistat. Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Carbamazepine: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Carbamazepine-10,11-epoxide: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	Carbamazepine verlaagt de plasmaconcentraties van elvitegravir en cobicistat, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening van Genvoya en carbamazepine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
GLUCOCORTICOÏDEN		
Corticosteroïden		
Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig Genvoya wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.	Gelijktijdig gebruik van Genvoya en corticosteroïden die worden gemetaboliseerd door CYP3A (bijv. fluticasonpropionaat of andere inhalatie of nasale corticosteroïden) kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïde effecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroïden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op corticosteroïde effecten. Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A- metabolisme, bijvoorbeeld beclometason voor intranasaal gebruik of toediening door inhalatie, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik. Bij gelijktijdige toediening van cutaan toegediende corticosteroïden die gevoelig zijn voor CYP3A-remming, raadpleeg de voorschrijfinformatie van de corticosteroïde voor aandoeningen of toepassingen die de systemische absorptie ervan verhogen.
GENEESMIDDELEN of ORALE SUPPLEMENTEN DIE POLYVALENTE KATIONEN BEVATTEN (bijv. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Magnesium/aluminium bevattende antacidumsuspensie (enkelvoudige dosis van 20 ml)/Elvitegravir (enkelvoudige dosis van 50 mg)/ Ritonavir (enkelvoudige dosis van 100 mg)	Elvitegravir (antacidumsuspensie na ± 2 uur): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (gelijktijdige toediening): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% De plasmaconcentraties van elvitegravir zijn met antacida lager door lokale complexvorming in het maag-darmkanaal en niet door veranderingen van de pH in de maag.	Het wordt aanbevolen om de toediening van Genvoya en van antacida, geneesmiddelen of orale supplementen die polyvalente kationen bevatten met een interval van ten minste 4 uur gescheiden te houden. Zie voor informatie over andere maagzuurremmende middelen (bijv. H_2-receptorantagonisten en protonpompremmers): “Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen”.

Calcium- of ijzersupplementen (waaronder multivitaminen) Andere kationen-bevattende antacida Kationen-bevattende laxantia Sucralfaat Gebufferde geneesmiddelen	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De plasmaconcentraties van elvitegravir zijn met antacida, geneesmiddelen of orale supplementen die polyvalente kationen bevatten naar verwachting lager door lokale complexvorming in het maag-darmkanaal en niet door veranderingen van de pH in de maag.	
ORALE ANTIDIABETICA		
Metformine	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Cobicistat remt MATE1 reversibel en de concentraties van metformine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met Genvoya.	Zorgvuldige controle van patiënten en dosisaanpassing van metformine worden aanbevolen bij patiënten die Genvoya innemen.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Methadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist.
Buprenorfine/Naloxon (16/4 tot 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Buprenorfine: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28% Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Er is geen dosisaanpassing van buprenorfine/naloxon vereist.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Drospirenon/ethinyloestradiol (3 mg/0,02 mg enkelvoudige dosis)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Interactie met Genvoya is niet onderzocht. *Verwacht* Drospirenon: AUC: ↑	De plasmaconcentraties van drospirenon kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met producten die cobicistat bevatten. Klinische controle wordt aanbevolen vanwege het potentieel voor hyperkaliëmie. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Genvoya en een hormonaal anticonceptivum. Het hormonale anticonceptivum moet ten minste 30 µg ethinyloestradiol bevatten en drospirenon of norgestimaat als het progestageen bevatten, of patiënten moeten een alternatieve, betrouwbare anticonceptiemethode toepassen (zie rubriek 4.4 en 4.6). De langetermijneffecten van substantiële stijgingen van de blootstelling aan progestageen zijn niet bekend.
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags)/ ethinyloestradiol (0,025 mg eenmaal daags)/ emtricitabine/tenofoviralafenamide (200/25 mg eenmaal daags)[6]	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ethinyloestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	

Norgestimaat (0,180/0,215 mg eenmaal daags)/Ethinyloestradiol (0,025 mg eenmaal daags)/ Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)[4]	Norgestimaat: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108% Ethinyloestradiol: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
ANTIARITMICA		
Digoxine (0,5 mg enkelvoudige dosis)/Cobicistat (150 mg meerdere doses)	Digoxine: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41%	Het wordt aanbevolen de digoxinespiegels te controleren wanneer digoxine in combinatie met Genvoya wordt gegeven.
Disopyramide Flecaïnide Systemische lidocaïne Mexiletine Propafenon	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van deze antiaritmica kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Voorzichtigheid is geboden en klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Genvoya.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van bètablokkers kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Klinische controle is aanbevolen en een dosisverlaging kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening van deze middelen en Genvoya.
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van calciumkanaalblokkers kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Klinische controle van therapeutische effecten en bijwerkingen is aanbevolen bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen en Genvoya.
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Genvoya kan leiden tot een daling van de blootstelling aan elvitegravir en/of cobicistat, verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie.	Andere endothelinereceptorantagonisten dienen te worden overwogen.
ANTICOAGULANTIA		
Dabigatran	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Genvoya kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran, met soortgelijke effecten als die worden gezien bij andere sterke P-gp-remmers.	Gelijktijdige toediening van Genvoya en dabigatran is gecontra-indiceerd.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Genvoya kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van de DOAC, wat kan leiden tot een verhoogde kans op bloedingen.	Gelijktijdige toediening van apixaban, rivaroxaban of edoxaban en Genvoya wordt niet aanbevolen.

Warfarine	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van warfarine kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met Genvoya.	Het wordt aanbevolen om de INR (*international normalised ratio*) te controleren bij gelijktijdige toediening met Genvoya. De INR dient na het stoppen van de behandeling met Genvoya nog enige weken te worden gecontroleerd.
TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS		
Clopidogrel	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met cobicistat leidt naar verwachting tot een afname van de plasmaconcentraties van actieve metabolieten van clopidogrel, wat de trombocytenaggregatieremmende werking van clopidogrel kan verminderen.	Gelijktijdige toediening van clopidogrel en Genvoya wordt niet aanbevolen.
Prasugrel	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Het is niet te verwachten dat Genvoya een klinisch relevant effect heeft op de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet van prasugrel.	Er is geen dosisaanpassing van prasugrel vereist.
GEÏNHALEERDE BÈTA-AGONISTEN		
Salmeterol	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Genvoya kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van salmeterol, wat geassocieerd is met een potentieel voor ernstige of levensbedreigende bijwerkingen.	Gelijktijdige toediening van salmeterol en Genvoya wordt niet aanbevolen.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Rosuvastatine (enkelvoudige dosis 10 mg)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatine: AUC: ↑ 38% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 89%	De concentraties van rosuvastatine zijn tijdelijk verhoogd bij toediening met elvitegravir en cobicistat. Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij toediening van rosuvastatine in combinatie met Genvoya.
Atorvastatine (10 mg enkelvoudige dosis)/elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)/emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/tenofoviralafenamide (10 mg eenmaal daags)	Atorvastatine: AUC: ↑160% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑132% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	De concentraties van atorvastatine zijn verhoogd bij gelijktijdige toediening met elvitegravir en cobicistat. Begin met de laagst mogelijke dosis atorvastatine en controleer zorgvuldig bij gelijktijdige toediening met Genvoya.
Pitavastatine	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van pitavastatine kunnen verhoogd zijn bij toediening met elvitegravir en cobicistat.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Genvoya en pitavastatine.
Pravastatine Fluvastatine	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van deze HMG-CoA-reductaseremmers zullen naar verwachting tijdelijk stijgen bij toediening met elvitegravir en cobicistat.	Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij toediening in combinatie met Genvoya.
Lovastatine Simvastatine	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van Genvoya en lovastatine en simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
LIPIDEMODIFICERENDE MIDDELEN		

Lomitapide	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Lomitapide is sterk afhankelijk van CYP3A voor het metabolisme ervan en gelijktijdige toediening met Genvoya kan resulteren in verhoogde concentraties van lomitapide en een potentieel voor duidelijk verhoogde transaminasen.	Gelijktijdige toediening met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
FOSFODI-ESTERASEREMMERS TYPE 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. PDE-5-remmers worden voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening met Genvoya kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil en tadalafil, wat kan leiden tot met PDE-5-remmers geassocieerde bijwerkingen.	Gelijktijdige toediening van Genvoya en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is gecontra-indiceerd. Bij gelijktijdige toediening van Genvoya en tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is voorzichtigheid geboden, waarbij dosisverlaging overwogen dient te worden. Voor de behandeling van erectiele disfunctie wordt aanbevolen om een enkelvoudige dosis sildenafil van maximaal 25 mg binnen 48 uur, een enkelvoudige dosis vardenafil van maximaal 2,5 mg binnen 72 uur of een enkelvoudige dosis tadalafil van maximaal 10 mg binnen 72 uur gelijktijdig met Genvoya toe te dienen.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertraline (enkelvoudige dosis 50 mg)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)/Emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ Tenofoviralafenamide (10 mg eenmaal daags)[5]	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamide: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sertraline: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	De concentraties van sertraline worden niet beïnvloed bij gelijktijdige toediening met Genvoya. Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening.
Tricyclische antidepressiva (TCA's) Trazodon Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) Escitalopram	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van antidepressiva kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Voorzichtige titratie van het antidepressivum en controle van de respons op het antidepressivum worden aanbevolen.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van deze immunosuppressiva kunnen verhoogd zijn bij toediening met cobicistat.	Therapeutische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Genvoya.
SEDATIVA/HYPNOTICA		

Buspiron Clorazepaat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Triazolam wordt voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening met Genvoya kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dit geneesmiddel, wat geassocieerd is met een potentieel voor ernstige of levensbedreigende bijwerkingen. De concentraties van andere benzodiazepinen, waaronder diazepam, kunnen verhoogd zijn bij toediening met Genvoya. Op basis van niet-CYP-gemedieerde eliminatieroutes voor lorazepam wordt er geen effect op de plasmaconcentraties verwacht bij gelijktijdige toediening met Genvoya.	De gelijktijdige toediening van Genvoya en triazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gebruik van andere sedativa/hypnotica kan dosisverlaging nodig zijn en wordt controle van de concentraties aanbevolen.
Oraal toegediend midazolam (2,5 mg enkelvoudige dosis)/ Tenofoviralafenamide (25 mg eenmaal daags) Intraveneus toegediend midazolam (1 mg enkelvoudige dosis)/ Tenofoviralafenamide (25 mg eenmaal daags)	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Midazolam wordt voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Vanwege de aanwezigheid van cobicistat kan gelijktijdige toediening met Genvoya leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dit geneesmiddel, wat geassocieerd is met een potentieel voor ernstige of levensbedreigende bijwerkingen.	De gelijktijdige toediening van Genvoya en oraal toegediend midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met Genvoya kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dit geneesmiddel.	Dosisverlagingen van colchicine kunnen nodig zijn. Genvoya mag niet gelijktijdig met colchicine worden toegediend aan patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

n.v.t. = niet van toepassing
DOAC = directe orale anticoagulantia
1 Wanneer gegevens beschikbaar zijn uit onderzoek naar geneesmiddeleninteracties.
2 Deze onderzoeken zijn uitgevoerd met elvitegravir versterkt met ritonavir.
3 Dit zijn geneesmiddelen binnen dezelfde klasse waarvoor vergelijkbare interacties kunnen worden voorspeld.
4 Dit onderzoek is uitgevoerd met gebruik van elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat.
5 Dit onderzoek is uitgevoerd met Genvoya.
6 Dit onderzoek is uitgevoerd met emtricitabine/tenofoviralafenamide.
7 Dit onderzoek is uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die verwacht worden bij met HCV geïnfecteerde patiënten.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Op basis van onderzoek naar geneesmiddeleninteracties dat is uitgevoerd met Genvoya of de componenten van Genvoya zijn er geen klinisch significante geneesmiddeleninteracties waargenomen, en deze worden ook niet verwacht, tussen de componenten van Genvoya en de volgende geneesmiddelen: entecavir, famciclovir, ribavirine, famotidine en omeprazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het gebruik van Genvoya dient gepaard te gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met Genvoya of de componenten ervan uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Genvoya bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 blootgestelde uitkomsten) duidt er echter op dat emtricitabine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van afzonderlijk toegediend elvitegravir, cobicistat of emtricitabine wat betreft vruchtbaarheidsparameters, de zwangerschap, ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Uit dieronderzoek met tenofoviralafenamide zijn geen schadelijke effecten van tenofoviralafenamide op de vruchtbaarheidsparameters, de zwangerschap of de ontwikkeling van de foetus gebleken (zie rubriek 5.3).

Het is aangetoond dat behandeling met cobicistat en elvitegravir tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap resulteert in een lagere blootstelling aan elvitegravir (zie rubriek 5.2). De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende versterkende werking. De substantieel verlaagde blootstelling aan elvitegravir kan resulteren in virologisch falen en een verhoogd risico op overdracht van de HIV-infectie van moeder op kind. Daarom mag de behandeling met Genvoya niet worden gestart tijdens de zwangerschap, en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens behandeling met Genvoya worden overgeschakeld op een alternatief regime (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of elvitegravir, cobicistat of tenofoviralafenamide in de moedermelk worden uitgescheiden. Emtricitabine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Dieronderzoek heeft aangetoond dat elvitegravir, cobicistat en tenofovir in melk worden uitgescheiden.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir op pasgeborenen/zuigelingen. Derhalve mag Genvoya niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij het gebruik van Genvoya bij mensen. Bij dieronderzoek werden geen effecten waargenomen van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviralafenamide op parings- of vruchtbaarheidsparameters (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Genvoya kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen ingelicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met Genvoya.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de veiligheidsgegevens afkomstig uit alle fase 2- en fase 3-onderzoeken met Genvoya, en uit postmarketingervaring. De meest gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken gedurende 144 weken waren misselijkheid (11%), diarree (7%) en hoofdpijn (6%).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 2 zijn vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabel 2: Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms:	anemie[1]
Psychische stoornissen	
Vaak:	ongewone dromen
Soms:	suïcidale gedachten en zelfmoordpoging (bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornis), depressie[2]
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	hoofdpijn, duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	misselijkheid
Vaak:	diarree, braken, abdominale pijn, flatulentie
Soms:	dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	huiduitslag
Soms:	angio-oedeem[3,4], jeuk, urticaria[4]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	vermoeidheid

1 Deze bijwerking werd niet waargenomen in de klinische fase 3-onderzoeken met Genvoya, maar geïdentificeerd in klinisch onderzoek of postmarketingervaring met emtricitabine bij gebruik met andere antiretrovirale middelen.
2 Deze bijwerking werd niet waargenomen in de klinische fase 3-onderzoeken met Genvoya, maar geïdentificeerd in klinisch onderzoek met elvitegravir bij gebruik met andere antiretrovirale middelen.
3 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor producten die emtricitabine bevatten.
4 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor producten die tenofoviralafenamide bevatten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose
Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Veranderingen in serumcreatinine
Cobicistat verhoogt het serumcreatinine door remming van de tubulaire secretie van creatinine zonder dat de glomerulaire functie van de nieren wordt aangetast. In klinisch onderzoek met Genvoya traden stijgingen in serumcreatinine op in week 2 van de behandeling en deze bleven stabiel gedurende 144 weken. Bij niet eerder behandelde patiënten werd na 144 weken behandeling een gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van 0,04 ± 0,12 mg/dl (3,5 ± 10,6 µmol/l) waargenomen. Gemiddelde stijgingen ten opzichte van de uitgangswaarde in de Genvoya-groep waren kleiner dan in de groep met 150 mg elvitegravir/150 mg cobicistat/200 mg emtricitabine/245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) (E/C/F/TDF-groep) in week 144 (verschil -0,04, $p < 0,001$).

Veranderingen in laboratoriumuitslagen van lipidenonderzoek
In onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten werden in beide behandelingsgroepen stijgingen ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen voor de nuchtere lipideparameters totaal cholesterol, direct *low density*-lipoproteïne (LDL)- en *high density*-lipoproteïne (HDL)-cholesterol en triglyceriden in week 144. De mediane stijging vanaf de uitgangswaarde voor die parameters was groter in de Genvoya-groep vergeleken met de E/C/F/TDF-groep in week 144 ($p < 0,001$ voor het verschil tussen de behandelingsgroepen voor nuchter totaal cholesterol, direct LDL- en HDL-cholesterol en triglyceriden). De mediane (Q1, Q3) verandering vanaf de uitgangswaarde in de totaal cholesterol/HDL-cholesterolratio

in week 144 was 0,2 (-0,3; 0,7) in de Genvoya-groep en 0,1 (-0,4; 0,6) in de E/C/F/TDF-groep (p = 0,006 voor het verschil tussen de behandelingsgroepen).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Genvoya werd gedurende 48 weken onderzocht bij met hiv-1 geïnfecteerde adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg (n = 100), bij kinderen in de leeftijd van 7 tot < 12 jaar met een lichaamsgewicht van > 25 kg (n = 52) en bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 9 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 14 tot < 25 kg (n = 27). Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten die een behandeling met Genvoya kregen, was vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Na 48 weken behandeling met Genvoya werden verminderingen in de BMD van de wervelkolom en van de TBLH ≥ 4% gemeld bij respectievelijk 2,1% (1/47) en 0,0% van de adolescenten, bij 12,2% (6/49) en 3,9% (2/51) van de kinderen in de leeftijd van 7 tot < 12 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg en bij 3,7% (1/27) en 0,0% van de kinderen in de leeftijd van ten minste 3 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg tot < 25 kg.

Andere speciale patiëntgroepen

Patiënten met nierfunctiestoornis
De veiligheid van Genvoya bij 248 met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die ofwel niet eerder behandeld waren (n = 6) ofwel virologische onderdrukking hadden (n = 242), met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) werd gedurende 144 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-0112). Het veiligheidsprofiel van Genvoya bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis was vergelijkbaar met dat bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 5.1).

De veiligheid van Genvoya bij 55 virologisch onderdrukte, met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een terminale nieraandoening ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen, werd gedurende 48 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek met één groep (GS-US-292-1825). Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergingen en Genvoya kregen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV
De veiligheid van Genvoya werd onderzocht bij 72 patiënten met een gelijktijdige hiv/HBV-infectie die tot en met week 48 een behandeling tegen hiv kregen in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-1249), waarin patiënten werden overgeschakeld van een ander antiretroviraal regime (waarin tenofovirdisoproxil bij 69 van de 72 patiënten was opgenomen) op Genvoya. Op basis van deze beperkte gegevens was het veiligheidsprofiel van Genvoya bij patiënten met een gelijktijdige hiv/HBV-infectie vergelijkbaar met dat bij patiënten met alleen een hiv-1-infectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 *1210 BRUSSEL*	*Postbus 97* *1000 BRUSSEL* *Madou*

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) gecontroleerd worden. Een behandeling van een overdosis met Genvoya bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en het observeren van de klinische toestand van de patiënt.

Omdat elvitegravir en cobicistat in hoge mate gebonden zijn aan plasmaproteïnen, is het onwaarschijnlijk dat deze significant verwijderd worden door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse. Emtricitabine kan worden verwijderd door middel van hemodialyse, waarbij ongeveer 30% van de dosis emtricitabine verwijderd wordt gedurende een dialyse van 3 uur, wanneer deze binnen 1,5 uur na toediening van emtricitabine start. Tenofovir wordt efficiënt verwijderd door middel van hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54%. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatiepreparaten.
ATC-code: J05AR18.

Werkingsmechanisme

Elvitegravir is een hiv-1 *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI). Integrase is een door hiv-1 gecodeerd enzym dat nodig is voor de virusreplicatie. Remming van integrase voorkomt de integratie van hiv-1-desoxyribonucleïnezuur (DNA) in het genomisch DNA van de gastheer, waardoor de vorming van het hiv-1-provirus en de propagatie van de virusinfectie worden geblokkeerd.

Cobicistat is een selectieve, op het mechanisme gebaseerde remmer van cytochroom P450 (CYP)-enzymen van de CYP3A-subfamilie. Remming van CYP3A-gemedieerd metabolisme door cobicistat verhoogt de systemische blootstelling van CYP3A-substraten zoals elvitegravir, terwijl de biologische beschikbaarheid wordt beperkt en de halfwaardetijd wordt bekort door CYP3A-afhankelijk metabolisme.

Emtricitabine is een nucleoside reverse transcriptaseremmer (NRTI) en nucleosideanaloog van 2'-deoxycytidine. Emtricitabine wordt gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo emtricitabinetrifosfaat te vormen. Emtricitabinetrifosfaat remt hiv-replicatie via opname in het virus-DNA door het hiv reverse transcriptase (RT), wat beëindiging van de DNA-keten tot gevolg heeft. Emtricitabine werkt tegen hiv-1, hiv-2 en hepatitis B-virus.

Tenofoviralafenamide is een nucleotide reverse transcriptaseremmer (NtRTI) en fosfonamidaat *prodrug* van tenofovir (2'-deoxyadenosinemonofosfaatanaloog). Tenofoviralafenamide dringt de cellen binnen en vanwege een verhoogde stabiliteit in plasma en intracellulaire activering via hydrolyse door cathepsine A, werkt tenofoviralafenamide efficiënter dan tenofovirdisoproxil om tenofovir te concentreren in mononucleaire cellen uit perifeer bloed (PBMC's, peripheral blood mononuclear cells) (waaronder lymfocyten en andere hiv-doelcellen) en macrofagen. Intracellulair tenofovir wordt vervolgens gefosforyleerd tot de farmacologisch werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. Tenofovirdifosfaat remt hiv-replicatie via opname in het virus-DNA door het hiv RT, wat beëindiging van de DNA-keten tot gevolg heeft. Tenofovir werkt tegen hiv-1, hiv-2 en HBV.

Antivirale werking *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabine en tenofoviralafenamide vertoonden in celkweken synergistische antivirale werking. Antivirale synergie bleef behouden voor elvitegravir, emtricitabine en tenofoviralafenamide bij testen in aanwezigheid van cobicistat.

De antivirale werking van elvitegravir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellen, monocytaire/macrofagocytaire cellen en lymfocyten uit perifeer bloed. De waarden voor de 50% effectieve concentraties (EC_{50}) lagen in het bereik van 0,02 tot 1,7 nM. Elvitegravir vertoonde antivirale werking in celkweken tegen hiv-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O (EC_{50}-waarden varieerden van 0,1 tot 1,3 nM) en tegen hiv-2 (EC_{50}: 0,53 nM).

Cobicistat heeft geen detecteerbare antivirale werking tegen hiv-1 en verzwakt de antivirale effecten van elvitegravir, emtricitabine of tenofovir niet.

De antivirale werking van emtricitabine tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI CCR5-cellijn en PBMC's. De EC_{50}-waarden lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64 µM. Emtricitabine liet antivirale werking in celkweken zien tegen hiv-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC_{50}-waarden varieerden van 0,007 tot 0,075 µM) en vertoonde stamspecifieke werking tegen hiv-2 (EC_{50}-waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 µM).

De antivirale werking van tenofoviralafenamide tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 subtype B werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, PBMC's, primaire monocytaire/macrofagocytaire cellen en $CD4^+$-T-lymfocyten. De EC_{50}-waarden voor tenofoviralafenamide lagen tussen 2,0 en 14,7 nM. Tenofoviralafenamide vertoonde antivirale werking in celkweken tegen alle hiv-1-groepen (M, N en O), inclusief subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC_{50}-waarden varieerden van 0,10 tot 12,0 nM) en liet stamspecifieke werking zien tegen hiv-2 (EC_{50}-waarden varieerden van 0,91 tot 2,63 nM).

Resistentie

In vitro
Verminderde gevoeligheid voor elvitegravir wordt het meest geassocieerd met de primaire integrasemutaties T66I, E92Q en Q148R. Andere integrasemutaties die in celkweekselecties werden waargenomen, waren onder meer H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q en R263K. hiv-1 met de met raltegravir geselecteerde substituties T66A/K, Q148H/K en N155H vertoonde kruisresistentie tegen elvitegravir.

Er kan geen resistentie *in vitro* worden aangetoond bij cobicistat, vanwege het gebrek aan antivirale werking.

Verminderde gevoeligheid voor emtricitabine wordt geassocieerd met M184V/I-mutaties in hiv-1 RT.

Hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor tenofoviralafenamide brengen een K65R-mutatie tot expressie in hiv-1 RT; daarnaast is tijdelijk een K70E-mutatie in hiv-1 RT waargenomen. Hiv-1-isolaten met de K65R-mutatie hebben een in geringe mate verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, tenofovir en lamivudine.

Bij niet eerder behandelde patiënten
In een gepoolde analyse werd genotypering verricht op hiv-1-isolaten uit plasma van nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten die Genvoya kregen in de fase 3-onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 en hiv-1 RNA ≥ 400 kopieën/ml hadden bij bevestigd virologisch falen, in week 144 of op het moment van vroegtijdige stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. Tot week 144 werd de ontwikkeling van één of meer, vooral met elvitegravir-, emtricitabine- of tenofoviralafenamide-resistentie geassocieerde mutaties waargenomen bij 12 van de 22 patiënten met evalueerbare genotypegegevens van gepaarde hiv-1-isolaten verkregen bij aanvang en na falende behandeling met Genvoya (12 van de 866 patiënten [1,4%]) vergeleken met 12 van de 20 isolaten verkregen na falende behandeling bij patiënten met evalueerbare genotypegegevens in de E/C/F/TDF-behandelingsgroep (12 van de 867 patiënten [1,4%]). In de hiv-1-isolaten van de 12 patiënten met resistentie-ontwikkeling in de Genvoya-groep traden de volgende mutaties op: M184V/I (n = 11) en K65R/N (n = 2) in RT en T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) en N155H (n = 2) in integrase. In de hiv-1-isolaten van de 12 patiënten met resistentie-ontwikkeling in de E/C/F/TDF-groep traden de volgende mutaties op: M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) en L210W (n = 1) in RT en E92Q/V (n = 4) en Q148R (n = 2) en N155H/S (n = 3) in integrase. De meeste hiv-1-isolaten van patiënten in beide behandelingsgroepen die resistentiemutaties ontwikkelden tegen elvitegravir, ontwikkelden resistentiemutaties tegen zowel emtricitabine als elvitegravir.

In fenotypische analyses van patiënten in de definitieve resistentie-analysepopulatie hadden 7 van de 22 patiënten (32%) hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor elvitegravir in de Genvoya-groep vergeleken met hiv-1-isolaten van 7 van de 20 patiënten (35%) in de E/C/F/TDF-groep; hiv-1-isolaten van 8 patiënten (36%) vertoonden verminderde gevoeligheid voor emtricitabine in de Genvoya-groep vergeleken met hiv-1-isolaten van 7 patiënten (35%) in de E/C/F/TDF-groep. Eén patiënt in de Genvoya-groep (1 van 22 [4,5%]) en 2 patiënten in de E/C/F/TDF-groep (2 van 20 [10%]) liet verminderde gevoeligheid voor tenofovir zien.

Bij patiënten met virologische onderdrukking
In een klinisch onderzoek bij patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden van een regime met emtricitabine/tenofovirdisoproxil en een derde middel (GS-US-292-0109, n = 959) werd bij drie patiënten een opkomende hiv-1-resistentie tegen Genvoya vastgesteld (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) tot week 96.

Bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV
In een klinisch onderzoek bij patiënten met virologische onderdrukking van hiv met een gelijktijdige infectie met chronische hepatitis B, die gedurende 48 weken Genvoya kregen (GS-US-292-1249, n = 72), kwamen 2 patiënten in aanmerking voor resistentieanalyse. Bij deze 2 patiënten werden geen aminozuursubstituties die geassocieerd zijn met resistentie voor een van de bestanddelen van Genvoya in hiv-1 of HBV vastgesteld.

Kruisresistentie bij met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten of patiënten met virologische onderdrukking
Elvitegravir-resistente virussen vertonen een verschillende mate van kruisresistentie tegen de INSTI raltegravir, afhankelijk van het type en het aantal mutaties. Virussen die de T66I/A-mutaties tot expressie brengen, behouden hun gevoeligheid voor raltegravir, terwijl de meeste andere mutatiepatronen verminderde gevoeligheid voor raltegravir lieten zien. Virussen die resistentiemutaties tegen elvitegravir of raltegravir tot expressie brengen, behouden hun gevoeligheid voor dolutegravir.

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-substitutie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine.

De K65R- en K70E-mutaties resulteren in verminderde gevoeligheid voor abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine en tenofovir, maar behouden hun gevoeligheid voor zidovudine.

Klinische gegevens

Met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten
In de onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel Genvoya eenmaal daags (n = 866) ofwel 150 mg elvitegravir/150 mg cobicistat/200 mg emtricitabine/245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) (E/C/F/TDF) eenmaal daags (n = 867) te krijgen. De gemiddelde leeftijd was 36 jaar (spreiding 18-76), 85% was mannelijk, 57% was blank, 25% was zwart en 10% was Aziatisch. Bij 19% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst vastgesteld. Het gemiddelde plasma hiv-1 RNA bij aanvang was 4,5 $\log_{10}$ kopieën/ml (bereik 1,3-7,0) en 23% had bij aanvang een virusbelasting > 100.000 kopieën/ml. De gemiddelde $CD4^+$-celtelling bij aanvang was 427 cellen/mm^3 (bereik 0-1.360) en 13% had een $CD4^+$-celtelling < 200 cellen/mm^3.

Genvoya bleek statistisch superieur wat betreft het bereiken van hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml, wanneer werd vergeleken met E/C/F/TDF in week 144. Het verschil in percentage was 4,2% (95% BI: 0,6 tot 7,8%). Gepoolde *behandelingsresultaten* na 48 en 144 weken worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gepoolde virologische resultaten van onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 in week 48 en 144[a,b]

	Week 48		Week 144	
	Genvoya (n = 866)	**E/C/F/TDF (n = 867)**	**Genvoya (n = 866)**	**E/C/F/TDF (n = 867)**
Hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	92%	90%	84%	80%
Verschil in behandelingen	2,0% (95% BI: -0,7% tot 4,7%)		4,2% (95% BI: 0,6% tot 7,8%)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml[c]	4%	4%	5%	4%
Geen virologische gegevens in het week 48- of 144-venster	4%	6%	11%	16%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden[d]	1%	2%	1%	3%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml[e]	2%	4%	9%	11%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	1%	< 1%	1%	1%
Aandeel (%) patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml per subgroep				
Leeftijd < 50 jaar ≥ 50 jaar	 716/777 (92%) 84/89 (94%)	 680/753 (90%) 104/114 (91%)	 647/777 (83%) 82/89 (92%)	 602/753 (80%) 92/114 (81%)
Geslacht Man Vrouw	 674/733 (92%) 126/133 (95%)	 673/740 (91%) 111/127 (87%)	 616/733 (84%) 113/133 (85%)	 603/740 (81%) 91/127 (72%)
Etnische afkomst Zwart Niet-zwart	 197/223 (88%) 603/643 (94%)	 177/213 (83%) 607/654 (93%)	 168/223 (75%) 561/643 (87%)	 152/213 (71%) 542/654 (83%)
Virusbelasting bij aanvang ≤ 100.000 kopieën/ml > 100.000 kopieën/ml	 629/670 (94%) 171/196 (87%)	 610/672 (91%) 174/195 (89%)	 567/670 (85%) 162/196 (83%)	 537/672 (80%) 157/195 (81%)
CD4+-celtelling bij aanvang < 200 cellen/mm^3 ≥ 200 cellen/mm^3	 96/112 (86%) 703/753 (93%)	 104/117 (89%) 680/750 (91%)	 93/112 (83%) 635/753 (84%)	 94/117 (80%) 600/750 (80%)
Hiv-1 RNA < 20 kopieën/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Verschil in behandelingen	0,4% (95% BI: -3,0% tot 3,8%)		5,4% (95% BI: 1,5% tot 9,2%)	

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat
a Het week 48-venster lag tussen dag 294 en 377 (inclusief); het week 144-venster lag tussen dag 966 en 1049 (inclusief).
b In beide onderzoeken werden patiënten gestratificeerd naar de uitgangswaarde voor hiv-1 RNA (≤ 100.000 kopieën/ml, > 100.000 kopieën/ml tot ≤ 400.000 kopieën/ml, of > 400.000 kopieën/ml), naar de CD4+-celtelling (< 50 cellen/µl, 50-199 cellen/µl, of ≥ 200 cellen/µl) en naar de regio (VS of buiten VS).
c Dit waren patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of week 144-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.
d Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.
e Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

De gemiddelde stijging in CD4+-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde was 230 cellen/mm^3 bij de met Genvoya behandelde patiënten en 211 cellen/mm^3 bij de met E/C/F/TDF behandelde patiënten (p = 0,024) in week 48, en 326 cellen/mm^3 bij de met Genvoya behandelde patiënten en 305 cellen/mm^3 bij de met E/C/F/TDF behandelde patiënten (p = 0,06) in week 144.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking
In onderzoek GS-US-292-0109 werden de werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van ofwel efavirenz (EFV)/emtricitabine (FTC)/tenofovirdisoproxil, FTC/tenofovirdisoproxil plus atazanavir (versterkt met ofwel cobicistat of ritonavir) of E/C/F/TDF op Genvoya onderzocht in een gerandomiseerd, open-label onderzoek met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml)

(n = 1.436). De patiënten moesten door hun aanvangsbehandeling gedurende minimaal 6 maanden stabiele virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) hebben en mochten voorafgaand aan de opname in het onderzoek geen hiv-1 gehad hebben dat resistentiemutaties tegen een van de componenten van Genvoya vertoonde. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel bij aanvang over te schakelen op Genvoya (n = 959), of hun al bij aanvang gebruikte antiretrovirale behandeling voort te zetten (n = 477). De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 41 jaar (spreiding 21-77), 89% was mannelijk, 67% was blank en 19% was zwart. De gemiddelde $CD4^+$-celtelling bij aanvang was 697 cellen/mm^3 (bereik 79-1.951). De patiënten werden gestratificeerd naar eerder behandelingsregime. Bij screening kreeg 42% van de patiënten FTC/tenofovirdisoproxil plus atazanavir (versterkt met ofwel cobicistat of ritonavir), kreeg 32% van de patiënten E/C/F/tenofovirdisoproxil en kreeg 26% van de patiënten EFV/FTC/tenofovirdisoproxil.

Overschakelen van een op tenofovirdisoproxil gebaseerd regime op Genvoya was voor het handhaven van hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml superieur in vergelijking met het voortzetten van de aanvangsbehandeling (tabel 4).

Tabel 4: Virologische resultaten van onderzoek GS-US-292-0109 in week 48[a] en 96[b]

	Week 48		**Week 96**	
	Genvoya (n = 959)	**Aanvangsbehandeling (n = 477)**	**Genvoya (n = 959)**	**Aanvangsbehandeling (n = 477)**
Hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	97%	93%	93%	89%
Verschil in behandelingen	4,1% (95% BI: 1,6% tot 6,7%; p < 0,001[c])		3,7% (95% BI: 0,4% tot 7,0%; p < 0,017[c])	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml[d]	1%	1%	2%	2%
Geen virologische gegevens in het week 48/week 96-venster	2%	6%	5%	9%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden[e]	1%	1%	1%	3%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml[f]	1%	4%	3%	6%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	0%	< 1%	1%	< 1%
Aandeel (%) patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml per eerder behandelingsregime				
EFV/FTC/tenofovirdisoproxil	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofovirdisoproxil plus versterkt atazanavir	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabine; E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat
a Het week 48-venster lag tussen dag 294 en 377 (inclusief).
b Het week 96-venster lag tussen dag 630 en 713 (inclusief).
c P-waarde voor het superioriteitsonderzoek waarin de percentages van virologisch succes werden vergeleken, was afkomstig van de CMH-test gestratificeerd naar het eerdere behandelingsregime (EFV/FTC/tenofovirdisoproxil, FTC/tenofovirdisoproxil plus versterkt atazanavir, of E/C/F/TDF).
d Dit waren patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of week 96-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.
e Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.
f Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis
In onderzoek GS-US-292-0112 werden de werkzaamheid en veiligheid van Genvoya onderzocht in een open-label klinisch onderzoek met 242 met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis ($eGFR_{CG}$: 30-69 ml/min). De patiënten hadden gedurende ten minste 6 maanden virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) voordat zij overschakelden op Genvoya. De gemiddelde leeftijd was 58 jaar (spreiding 24-82), met 63 patiënten (26%) die ≥ 65 jaar oud waren. Negenenzeventig procent was mannelijk, 63% was blank, 18% was zwart en 14% was Aziatisch. Bij 13% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst vastgesteld. Bij aanvang hadden 80 patiënten (33%) een $eGFR_{CG}$ < 50 ml/min en 162 patiënten een $eGFR_{CG}$ ≥ 50 ml/min. De mediane eGFR bij aanvang bedroeg 56 ml/min. De gemiddelde $CD4^+$-celtelling bij aanvang was 664 cellen/mm^3 (bereik 126-1.813).

In week 144 bleef bij 83,1% (197/237 patiënten) na het overschakelen op Genvoya een waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml gehandhaafd.

In onderzoek GS-US-292-1825 werden de werkzaamheid en veiligheid van Genvoya onderzocht in een open-label klinisch onderzoek, met één

groep, waarin 55 met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met een terminale nieraandoening ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/min) gedurende ten minste 6 maanden chronische hemodialyse ondergingen voordat zij overschakelden op Genvoya. De patiënten hadden gedurende ten minste 6 maanden virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) voordat zij overschakelden op Genvoya.

De gemiddelde leeftijd was 48 jaar (spreiding: 23-64). Zesenzeventig procent was mannelijk, 82% was zwart en 18% was blank. Vijftien procent van de patiënten was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 545 cellen/mm^3 (bereik: 205-1473). In week 48 bleef bij 81,8% (45/55 patiënten) na het overschakelen op Genvoya een waarde voor hiv-1 RNA van < 50 kopieën/ml gehandhaafd. Laboratoriumonderzoek liet geen klinisch significante veranderingen in nuchtere lipiden zien bij patiënten die waren overgeschakeld op Genvoya.

Bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV
In open-label-onderzoek GS-US-292-1249 werden de werkzaamheid en veiligheid van Genvoya beoordeeld bij volwassen patiënten met een gelijktijdige infectie met hiv-1 en chronische hepatitis B. Negenenzestig van de 72 patiënten ondergingen eerdere antiretrovirale therapie met tenofovirdisoproxil. Aan het begin van de behandeling met Genvoya hadden de 72 patiënten hiv-onderdrukking (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) gedurende ten minste 6 maanden met of zonder onderdrukking van HBV-DNA en hadden gecompenseerde leverfunctie. De gemiddelde leeftijd was 50 jaar (bereik: 28-67), 92% van de patiënten was man, 69% was blank, 18% was zwart en 10% was Aziatisch. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 636 cellen/mm^3 (bereik: 263-1.498). Zesentachtig procent van de patiënten (62/72) had HBV-onderdrukking (HBV-DNA < 29 IE/ml) en 42% (30/72) was HBeAg-positief bij aanvang.

Van de patiënten die bij aanvang HBeAg-positief waren, bereikte 1/30 (3,3%) in week 48 seroconversie naar anti-HBe. Van de patiënten die bij aanvang HBsAg-positief waren, bereikten 3/70 (4,3%) in week 48 seroconversie naar anti-HBs.

In week 48 behield 92% van de patiënten (66/72) hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml na overschakelen op Genvoya. De gemiddelde verandering vanaf aanvang in CD4+-celtelling in week 48 was -2 cellen/mm^3. Tweeënnegentig procent (66/72 patiënten) had in week 48 HBV-DNA < 29 IE/ml, gebruikmakend van 'missing=failure'-analyse. Van de 62 patiënten die bij aanvang HBV-onderdrukking hadden, bleven er 59 onderdrukking houden en hadden er 3 ontbrekende gegevens. Van de 10 patiënten die bij aanvang geen HBV-onderdrukking hadden (HBV-DNA ≥ 29 IE/ml), kregen er 7 onderdrukking, bleven er 2 detecteerbaar en had er 1 ontbrekende gegevens.

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van Genvoya bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv/HBV die niet eerder behandeld werden.

Veranderingen in metingen van de botmineraaldichtheid
In onderzoeken bij niet eerder behandelde patiënten werd Genvoya geassocieerd met kleinere verminderingen van de botmineraaldichtheid (BMD) vergeleken met E/C/F/TDF, zoals gemeten met DXA-analyse van de heup (gemiddelde verandering: -0,8% vs. -3,4%, p < 0,001) en lumbale wervelkolom (gemiddelde verandering: -0,9% vs. -3,0%, p < 0,001) na 144 weken behandeling.

Verbeteringen in BMD werden waargenomen na 96 weken na het overschakelen op Genvoya van een tenofovirdisoproxil-bevattend regime vergeleken met handhaving van het tenofovirdisoproxil-bevattende regime.

Veranderingen in metingen van de nierfunctie
In onderzoeken bij niet eerder behandelde patiënten werd Genvoya geassocieerd met een lagere invloed op de veiligheidsparameters van de nieren (zoals gemeten na 144 weken behandeling met de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode, en eiwit-creatinineratio in urine, en na 96 weken behandeling met de albumine-creatinineratio in urine) vergeleken met E/C/F/TDF (zie ook rubriek 4.4). Gedurende 144 weken behandeling heeft geen proefpersoon het gebruik van Genvoya gestaakt vanwege een renale bijwerking die ontstond tijdens de behandeling in vergelijking met 12 proefpersonen die het gebruik van E/C/F/TDF staakten (p < 0,001).

Een verbeterd renaal veiligheidsprofiel werd aangehouden tot en met week 96 bij patiënten die overschakelden op Genvoya in vergelijking met degenen die op een tenofovirdisoproxil-bevattend regime bleven.

Pediatrische patiënten

Onderzoek GS-US-292-0106
In onderzoek GS-US-292-0106 werden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van Genvoya onderzocht in een open-label onderzoek bij met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg (n = 50) in cohort 1, bij kinderen met virologische onderdrukking in de leeftijd van 7 tot < 12 jaar met een lichaamsgewicht > 25 kg (n = 52) in cohort 2 en bij kinderen met virologische onderdrukking in de leeftijd van 3 tot 9 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 14 tot < 25 kg (n = 27) in cohort 3.

Patiënten in cohort 1 hadden een gemiddelde leeftijd van 15 jaar (spreiding 12 tot 17), 44% was mannelijk, 12% was Aziatisch en 88% zwart. Bij aanvang bedroeg het gemiddelde plasma hiv-1 RNA 4,6 log_{10} kopieën/ml, de mediane $CD4^+$-celtelling 456 cellen/mm^3 (bereik: 95 tot 1.110) en het mediane percentage $CD4^+$-cellen 23% (bereik: 7 tot 45%). In totaal had 22% bij aanvang een plasma hiv-1 RNA > 100.000 kopieën/ml.

In week 48 was het percentage virologische respons op Genvoya bij niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde adolescenten vergelijkbaar met de responspercentages in onderzoeken van niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen. Bij patiënten behandeld met Genvoya bereikte 92% (46/50) een hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml. De gemiddelde stijging ten opzichte van de uitgangswaarde in $CD4^+$-celtelling in week 48 was 224 cellen/mm^3. Drie patiënten ondervonden virologisch falen in week 48; er werd geen virologische resistentie tegen Genvoya gedetecteerd.

Patiënten in cohort 2 hadden een gemiddelde leeftijd van 10 jaar (spreiding: 7 tot 11), een gemiddeld aanvangsgewicht van 32 kg (spreiding: 26 tot 58), 42% was mannelijk, 25% Aziatisch en 71% zwart. Bij aanvang was de mediane $CD4^+$-celtelling 926 cellen/mm^3 (bereik: 336 tot 1.611) en het mediane percentage $CD4^+$-cellen 38% (bereik: 23 tot 51%).

Na overschakeling op Genvoya bleef 98% (51/52) van de patiënten in cohort 2 onderdrukking houden (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in week 48. De gemiddelde verandering ten opzichte van de aanvang in CD4+-celtelling en -percentage in week 48 bedroeg respectievelijk -66 cellen/mm^3 en -0,6%. Eén van de 52 patiënten voldeed aan de criteria voor opname in de resistentie-analysepopulatie tot en met week 48; er werd tot en met week 48 geen opkomende resistentie tegen Genvoya gedetecteerd.

Patienten in cohort 3 hadden een gemiddelde leeftijd van 6 jaar (spreiding: 3 tot 9), een gemiddeld aanvangsgewicht van 19 kg (spreiding: 15 tot 24), 37% was mannelijk, 11% Aziatisch en 89% zwart. Bij aanvang was de mediane $CD4^+$-celtelling 1.061 cellen/mm^3 (bereik: 383 tot 2.401) en het mediane percentage $CD4^+$-cellen 37% (bereik: 24 tot 53%).

Na overschakeling op Genvoya bleef 96% (26/27) van de patiënten in cohort 3 onderdrukking houden (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in week 48. De gemiddelde verandering ten opzichte van de aanvang in CD4+-celtelling en -percentage in week 48 bedroeg respectievelijk -179 cellen/mm^3 en 0,2%. Eén patiënt ondervond virologisch falen in week 48; er werd tot en met week 48 geen opkomende resistentie tegen Genvoya gedetecteerd.

Onderzoek GS-US-292-1515

In onderzoek GS-US-292-1515 werden de werkzaamheid en veiligheid van Genvoya onderzocht in een open-label onderzoek bij met hiv-1 geïnfecteerde adolescenten met virologische onderdrukking in de leeftijd van 12 tot 18 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg (n = 50).

De patiënten in het onderzoek hadden een mediane leeftijd van 15 jaar (spreiding: 12 tot 17 jaar), 64% was vrouwelijk en 98% zwart. Bij aanvang bedroeg de mediane CD4+-celtelling 742 cellen/mm^3 (spreiding: 255 tot 1246) en het mediane percentage CD4+-cellen 34% (spreiding: 21 tot 53%).

Na overschakeling op Genvoya bleef 90% (45/50) van de patiënten onderdrukking houden (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in week 48. De gemiddelde verandering ten opzichte van de aanvang in CD4+-celtelling en -percentage in week 48 bedroeg respectievelijk -43 cellen/mm^3 en -0,1%. Vijf proefpersonen ondervonden virologisch falen tot en met het einde van het onderzoek; er werd geen fenotypische of genotypische resistentie tegen Genvoya gedetecteerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening met voedsel aan met hiv-1 geïnfecteerde patiënten werden piekplasmaconcentraties waargenomen ongeveer 4 uur na toediening voor elvitegravir, 3 uur na toediening voor cobicistat, 3 uur na toediening voor emtricitabine en 1 uur na toediening voor tenofoviralafenamide. De gemiddelde C_{max}, AUC_{tau} en C_{dal} (gemiddelde ± SD) bij *steady-state* bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten bedroegen voor elvitegravir respectievelijk 1,7 ± 0,39 µg/ml, 23 ± 7,5 µg•h/ml en 0,45 ± 0,26 µg/ml, wat een remmingsquotiënt van ~10 geeft (ratio C_{dal}: voor proteïnebinding gecorrigeerde IC_{95} voor wildtype hiv-1). De overeenkomstige gemiddelde C_{max}, AUC_{tau} en C_{dal} (gemiddelde ± SD) bij *steady-state* bedroegen voor cobicistat respectievelijk 1,1 ± 0,40 µg/ml, 8,3 ± 3,8 µg•h/ml en 0,05 ± 0,13 µg/ml; voor emtricitabine respectievelijk 1,9 ± 0,5 µg/ml, 13 ± 4,5 µg•h/ml en 0,14 ± 0,25 µg/ml. De gemiddelde C_{max} en AUC_{tau} bij *steady-state* voor tenofoviralafenamide bedroegen respectievelijk 0,16 ± 0,08 µg/ml en 0,21 ± 0,15 µg•h/ml.

Voor elvitegravir stegen de C_{max} en AUC met 22% en 36% bij een lichte maaltijd, en met 56% en 91% bij een vetrijke maaltijd, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. De blootstellingen aan cobicistat veranderden niet door een lichte maaltijd en hoewel er een bescheiden afname van de C_{max} en AUC was met respectievelijk 24% en 18% bij een vetrijke maaltijd, werd er geen verschil waargenomen in het farmacoversterkende effect ervan op elvitegravir. De blootstellingen aan emtricitabine veranderden niet door een lichte of een vetrijke maaltijd. In vergelijking met toediening in nuchtere toestand had toediening van Genvoya met een lichte maaltijd (~400 kcal, 20% vet) of een vetrijke maaltijd (~800 kcal, 50% vet) geen invloed op de totale blootstellingen aan tenofoviralafenamide in een klinisch betekenisvolle mate (respectievelijk ongeveer 15% en 18% hogere AUC met een lichte of vetrijke maaltijd *versus* nuchtere toestand).

Distributie

Elvitegravir is voor 98-99% gebonden aan humane plasmaproteïnen en de binding is tussen 1 ng/ml en 1,6 µg/ml onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. De gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed bedroeg 1,37.

Cobicistat is voor 97-98% gebonden aan humane plasmaproteïnen en de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed bedroeg 2.

In-vitro-binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. Bij de piekplasmaconcentratie bedroeg de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed ~1,0 en de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in zaad tot die in plasma bedroeg ~4,0.

In-vitro-binding van tenofovir aan humane plasmaproteïnen is < 0,7% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,01 en 25 µg/ml. *Ex-vivo*-binding van tenofoviralafenamide aan humane plasmaproteïnen in monsters die tijdens klinisch onderzoek waren afgenomen, was ongeveer 80%.

Biotransformatie

Elvitegravir ondergaat primair oxidatieve metabolisering via CYP3A en wordt secundair geglucuronideerd via UGT1A1/3-enzymen. Na orale toediening van versterkt [^{14}C]-elvitegravir was elvitegravir de predominante soort in plasma, die ~94% van de circulerende radioactiviteit vertegenwoordigde. Door aromatische en alifatische hydroxylering of glucuronidatie ontstane metabolieten zijn in zeer lage concentraties aanwezig, waarbij ze een aanzienlijk lagere antivirale werking tegen hiv-1 vertonen, en dragen niet bij aan de totale antivirale werking van elvitegravir.

Cobicistat wordt gemetaboliseerd via CYP3A- (de belangrijkste) en CYP2D6-gemedieerde (de minder belangrijke) oxidatie en ondergaat geen glucuronidatie. Na orale toediening van [^{14}C]-cobicistat bestond 99% van de circulerende radioactiviteit in plasma uit onveranderd cobicistat.

In-vitro-onderzoek wijst erop dat emtricitabine geen remmer is van humane CYP-enzymen. Na toediening van [^{14}C]-emtricitabine werd de dosis emtricitabine volledig teruggevonden in urine (~86%) en feces (~14%). Dertien procent van de dosis werd in de urine teruggevonden als drie vermoedelijke metabolieten. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide diastereomeren (~9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (~4% van de dosis). Er konden geen andere metabolieten worden geïdentificeerd.

Metabolisering is een belangrijke eliminatieroute voor tenofoviralafenamide bij mensen, en is verantwoordelijk voor > 80% van een orale dosis. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat tenofoviralafenamide wordt gemetaboliseerd tot tenofovir (belangrijke metaboliet) door cathepsine A in PBMC's (waaronder lymfocyten en andere hiv-doelcellen) en macrofagen; en door carboxylesterase-1 in hepatocyten. *In vivo* wordt tenofoviralafenamide binnen cellen gehydrolyseerd tot tenofovir (belangrijke metaboliet), dat wordt gefosforyleerd tot de werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. In klinisch onderzoek bij mensen leidde een orale dosis van 10 mg tenofoviralafenamide in Genvoya tot > 4 maal hogere tenofovirdifosfaatconcentraties in PBMC's en > 90% lagere concentraties van tenofovir in plasma vergeleken met een orale dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) in E/C/F/TDF.

In vitro wordt tenofoviralafenamide niet gemetaboliseerd door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Tenofoviralafenamide wordt minimaal gemetaboliseerd door CYP3A4. Bij gelijktijdige toediening met de gematigde probe-inductor van CYP3A, efavirenz, was er geen significante invloed op de blootstelling aan tenofoviralafenamide. Na toediening van tenofoviralafenamide vertoonde de [^{14}C]-radioactiviteit in plasma een tijdsafhankelijk profiel met tenofoviralafenamide als meest voorkomende soort in de eerste paar uur en urinezuur in de resterende periode.

Eliminatie

Na orale toediening van [^{14}C]-elvitegravir/ritonavir werd 94,8% van de dosis teruggevonden in feces, wat consistent is met de hepatobiliaire excretie van elvitegravir; 6,7% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van elvitegravir na toediening van E/C/F/TDF bedraagt ca. 12,9 uur.

Na orale toediening van [^{14}C]-cobicistat werd 86% en 8,2% van de dosis teruggevonden in respectievelijk feces en urine. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van cobicistat na toediening van E/C/F/TDF bedraagt ca. 3,5 uur en de geassocieerde blootstellingen aan cobicistat leveren C_{dal}-waarden voor elvitegravir die ca. 10 maal hoger zijn dan de voor proteïnebinding gecorrigeerde IC_{95} voor wildtype hiv-1.

Emtricitabine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, waarbij de dosis volledig wordt teruggevonden in urine (ca. 86%) en feces (ca. 14%). Dertien procent van de dosis emtricitabine werd teruggevonden in de urine in de vorm van drie metabolieten. De systemische klaring van emtricitabine bedroeg gemiddeld 307 ml/min. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine ca. 10 uur.

Renale excretie van intact tenofoviralafenamide is een minder belangrijke route met < 1% van de dosis die in de urine wordt uitgescheiden. Tenofoviralafenamide wordt voornamelijk geëlimineerd na metabolisering tot tenofovir. Tenofoviralafenamide en tenofovir hebben een mediane plasmahalfwaardetijd van respectievelijk 0,51 en 32,37 uur. Tenofovir wordt uit het lichaam uitgescheiden door de nieren, zowel door glomerulaire filtratie als door actieve tubulaire secretie.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht en etniciteit
Er is voor met cobicistat versterkt elvitegravir, cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil met betrekking tot het geslacht of de etniciteit vastgesteld.

De blootstellingen aan elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir en tenofoviralafenamide die werden bereikt bij 24 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar die Genvoya kregen in onderzoek GS-US-292-0106, waren vergelijkbaar met de blootstellingen die werden bereikt bij niet eerder behandelde volwassenen na toediening van Genvoya (tabel 5).

Tabel 5: Farmacokinetiek van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir en tenofoviralafenamide bij niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen behandelde adolescenten en volwassenen

	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar, ≥ 35 kg					**Volwassenen**				
	Genvoya					**Genvoya**				
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[b]	TFV[b]	EVG[e]	COBI[e]	FTC[e]	TAF[f]	TFV[f]
AUC_{tau} (ng•h/ml)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1)[b]	14.424,4 (23,9)	242,8[c] (57,8)	275,8 (18,4)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.229,6 (19,2)	1.202,4 (35,0)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0)[d]	102,4 (38,9)[b]	n.v.t.	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	n.v.t.	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabine; TAF = tenofoviralafenamidefumaraat; TFV = tenofovir
n.v.t. = niet van toepassing
De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde (%CV).
a n = 24 adolescenten
b n = 23 adolescenten
c AUC_{last}
d n = 15 adolescenten
e n = 19 volwassenen
f n = 539 (TAF) of 841 (TFV) volwassenen

De gemiddelde blootstellingen aan elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir en tenofoviralafenamide die werden bereikt bij kinderen in de leeftijd van 8 tot < 12 jaar (> 25 kg; n = 23) die Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg kregen in onderzoek GS-US-292-0106, waren hoger (20 tot 80%) dan de gemiddelde blootstellingen die werden bereikt bij volwassenen (tabel 6).

Tabel 6: Farmacokinetiek van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir en tenofoviralafenamide bij kinderen (in de leeftijd van 8 tot < 12 jaar, > 25 kg) en volwassenen met virologische onderdrukking

	Kinderen van 8 tot < 12 jaar, > 25 kg					Volwassenen				
	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•u/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.v.t.	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	n.v.t.	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabine; TAF = tenofoviralafenamidefumaraat; TFV = tenofovir
n.v.t. = niet van toepassing
De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde (%CV).
a n = 23 kinderen
b n = 22 kinderen
c n = 20 kinderen
d AUC_{last}
e n = 19 volwassenen
f n = 539 (TAF) of 841 (TFV) volwassenen

De gemiddelde blootstellingen aan elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir en tenofoviralafenamide die werden bereikt bij kinderen in de leeftijd van ≥ 2 jaar (≥ 14 tot < 25 kg; n = 27) die Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg kregen in onderzoek GS-US-292-0106, waren over het algemeen hoger (minder dan 2 maal) dan de gemiddelde blootstellingen die werden bereikt bij volwassenen die de 150 mg/150 m/200 mg/10 mg dosis Genvoya kregen (tabel 7).

Tabel 7: Farmacokinetiek van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir en tenofoviralafenamide bij kinderen (in de leeftijd van ≥ 2 jaar, ≥ 14 tot < 25 kg) en volwassenen met virologische onderdrukking

	Kinderen van ≥ 2 jaar, ≥ 14 tot < 25 kg					Volwassenen				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[a]	TFV[a]	EVG[g]	COBI[g]	FTC[g]	TAF[h]	TFV[h]
AUC_{tau} (ng•h/ml)	33.245,6 (46,6)[b]	14.485,2 (49,5)[d]	19.468,1 (28,9)	327,8[f] (59,5)	334,9 (22,9)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	3.297,2 (52,2)	1.525,5 (51,7)	3.007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	277,5 (80,5)[c]	23,0 (100,2)[e]	82,5 (32,1)	n.v.t.	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	n.v.t.	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabine; TAF = tenofoviralafenamidefumaraat; TFV = tenofovir
n.v.t. = niet van toepassing
De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde (%CV).
a n = 27 kinderen
b n = 24 kinderen
c n = 22 kinderen
d n = 21 kinderen
e n = 18 kinderen
f AUC_{last}
g n = 19 volwassenen
h n = 539 (TAF) of 841 (TFV) volwassenen

Nierfunctiestoornis
Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van elvitegravir, cobicistat, tenofoviralafenamide of tenofovir tussen gezonde proefpersonen en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl ≥ 15 ml/min en < 30 ml/min) in fase 1-onderzoeken naar respectievelijk met cobicistat versterkt elvitegravir of naar tenofoviralafenamide. In een afzonderlijk fase 1-onderzoek naar emtricitabine alleen was de gemiddelde systemische blootstelling aan emtricitabine hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) dan bij personen met een normale nierfunctie (11,8 µg•h/ml). De veiligheid van Genvoya is niet vastgesteld bij patiënten met een

ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl ≥ 15 ml/min en < 30ml/min).

De blootstelling aan emtricitabine en tenofovir bij 12 patiënten met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen en die in onderzoek GS-US-292-1825 Genvoya kregen, was significant hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van elvitegravir, cobicistat of tenofoviralafenamide waargenomen bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergaan in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergingen en Genvoya kregen (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over elvitegravir, cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide bij patiënten met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die geen chronische hemodialyse ondergaan. De veiligheid van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide is niet vastgesteld bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornis
Zowel elvitegravir als cobicistat wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van met cobicistat versterkt elvitegravir bij niet met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van elvitegravir of cobicistat tussen patiënten met een matige leverfunctiestoornis en proefpersonen met een normale leverfunctie. Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van elvitegravir of cobicistat is niet onderzocht.

De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis; emtricitabine wordt echter niet significant gemetaboliseerd door leverenzymen, dus de invloed van een leverfunctiestoornis zou beperkt moeten zijn.

Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van tenofoviralafenamide of de metaboliet daarvan, tenofovir, waargenomen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn de totale plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide en tenofovir lager dan die welke werden gezien bij proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij correctie voor eiwitbinding zijn de ongebonden (vrije) plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide bij een ernstige leverfunctiestoornis en een normale leverfunctie vergelijkbaar.

Gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus
De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofoviralafenamide is niet volledig beoordeeld bij patiënten met gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of C-virus. Beperkte gegevens uit een farmacokinetische populatie-analyse (n = 24) duidden erop dat infectie met het hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan versterkt elvitegravir.

Zwangerschap en postpartum
Uit de resultaten van een prospectief onderzoek (IMPAACT P1026s) bleek dat behandeling met cobicistat- en elvitegravir-bevattende regimes tijdens de zwangerschap resulteert in een lagere blootstelling aan elvitegravir en cobicistat (tabel 8).

Tabel 8: Veranderingen in farmacokinetische parameters uit onderzoek IMPAACT P1026s naar elvitegravir en cobicistat bij vrouwen die cobicistat- en elvitegravir-bevattende regimes kregen tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap in vergelijking met gepaarde postpartumgegevens

Vergelijking met gepaarde postpartum-gegevens, n	**Gemiddelde % verandering in farmacokinetische parameters van elvitegravir[a]**			**Gemiddelde % verandering in farmacokinetische parameters van cobicistat[a]**		
	AUC_{24}	C_{max}	C_{24}	AUC_{24}	C_{max}	C_{24}
2T/PP, n = 14	↓ 24%[b]	↓ 8%	↓ 81%[b]	↓ 44%[b]	↓ 28%[b]	↓ 60%[b]
3T/PP, n = 24	↓ 44%[b]	↓ 28%[b]	↓ 89%[b]	↓ 59%[b]	↓ 38%[b]	↓ 76%[b]

2T = tweede trimester, 3T = derde trimester, PP = postpartum
a gepaarde vergelijkingen
b P < 0,10 vergeleken met postpartum

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elvitegravir was negatief in een *in vitro* uitgevoerde bacteriële mutageniciteitstest (Ames-test) en negatief in een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten, bij doses tot maximaal 2.000 mg/kg. In een *in-vitro*-test op chromosomale afwijkingen was elvitegravir negatief bij metabole activering; er werd echter een twijfelachtige respons waargenomen zonder activering.

Cobicistat was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests. *Ex-vivo*-onderzoek bij konijnen en *in-vivo*-onderzoek bij honden wijst erop dat cobicistat een laag potentieel heeft voor QT-verlenging en mogelijk het PR-interval iets kan verlengen en de linkerventrikelfunctie kan verlagen in concentraties die ten minste 11 maal hoger zijn dan de humane blootstelling bij de aanbevolen dagdosis van 150 mg. In een klinisch onderzoek bij mensen, met 35 gezonde proefpersonen, werden echocardiogrammen opgenomen bij aanvang en na het ontvangen van 150 mg cobicistat, eenmaal daags gedurende ten minste 15 dagen. Hiermee werd geen klinisch significante verandering in de linkerventrikelfunctie aangetoond.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met cobicistat bij ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, dracht- of foetale parameters. Er werden echter verhoogde verliezen na implantatie en verlaagde gewichten van de foetussen waargenomen bij ratten, die geassocieerd waren met significante afnames van het lichaamsgewicht van de moeders, bij een dosis van 125 mg/kg/dag.

Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Elvitegravir, cobicistat en emtricitabine vertoonden alle een laag carcinogeen potentieel bij muizen en ratten.

Niet-klinische onderzoeken van tenofoviralafenamide bij ratten en honden duidden erop dat de botten en nieren de primaire doelorganen voor toxiciteit waren. Bottoxiciteit werd waargenomen als een verlaagde botmineraaldichtheid bij ratten en honden bij blootstellingen aan tenofovir die ten minste vier maal hoger waren dan na toediening van Genvoya te verwachten is. Een minimale infiltratie van histiocyten was aanwezig in het oog bij honden bij blootstellingen aan tenofoviralafenamide en tenofovir die respectievelijk ongeveer 4 en 17 maal hoger waren dan na toediening van Genvoya te verwachten is.

Tenofoviralafenamide was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests.

Aangezien er een lagere blootstelling aan tenofovir is bij ratten en muizen na de toediening van tenofoviralafenamide in vergelijking tot tenofovirdisoproxil, zijn onderzoeken naar carcinogeniciteit en een peri-/postnataal onderzoek bij ratten alleen uitgevoerd met tenofovirdisoproxil. Conventioneel onderzoek op het gebied van carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit duidde niet op een speciaal risico voor mensen. Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, dracht- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek bij toxische doses voor het moederdier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose (als monohydraat)
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose-natrium
Hydroxypropylcellulose (E463)
Siliciumdioxide (E551)
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Polyethyleenglycol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132) (alleen Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletten)
Zwart ijzeroxide (E172) (alleen Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige schroefdop van polypropyleen, met een door inductie geactiveerde aluminiumfolie liner, met 30 filmomhulde tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel en polyester vulmateriaal.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2015
Datum van laatste verlenging: 17 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).