

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 tenofovirafenamidedumaraat, overeenkomend met 10 mg tenofovirafenamide.

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 tenofovirafenamidedumaraat, overeenkomend met 6 mg tenofovirafenamide.

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: pimozone, 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.

Tenofoviralfenamide 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 corticosteroiden, 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 tenofoviralfenamide bevatten. Een potentieel risico op nefrotoxiciteit als gevolg van chronische blootstelling aan lage tenofovirconcentraties vanwege dosering met tenofoviralfenamide 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 tenofoviralfenamide, tenofoviridisoproxil, 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 cobicistatpiegels 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 ($\geq 4\%$) 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 tenofoviralfenamide, tenofoviridisoproxil, 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.

Tenofovirafenamide

Tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide. 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 tenofovirafenamide met daaruit resulterende blootstellingen die vergelijkbaar waren met afzonderlijk toegediend tenofovirafenamide 25 mg. Als zodanig wordt niet verwacht dat de blootstelling aan tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide en andere geneesmiddelen laag is. Tenofovirafenamide is geen remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Tenofovirafenamide is geen remmer of inductor van CYP3A *in vivo*. Tenofovirafenamide 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 rhabdomyolyse (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, pimozone, 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 tenofoviralfenamide zijn *in vitro* geen remmers van humaan UGT1A1. Het is niet bekend of cobicistat, emtricitabine of tenofoviralfenamide 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 tenofoviralfenamide), 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.

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
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine (150 mg om de andere dag)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	<p>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.</p> <p>Rifabutine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutine AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Genvoya en rifabutine wordt niet aanbevolen.</p> <p>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).</p> <p>Intensievere controle op rifabutine-geassocieerde bijwerkingen, waaronder neutropenie en uveïtis, is noodzakelijk vanwege een verwachte stijging van de blootstelling aan desacetyl-rifabutine. 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.</p>

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
Geneesmiddelen tegen het hepatitis C-virus		
<p>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)/ Tenofovirafenamide (10 mg eenmaal daags)⁵</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 28%</p> <p>Sofosbuvirmetabooliet GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabooliet GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamide: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔</p>	<p>Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing van ledipasvir/sofosbuvir en Genvoya.</p>

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
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)/Tenofovirafenamide (10 mg eenmaal daags) ⁵	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabooliet GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamide: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↓ 20%</p>	Gelijktijdige toediening geeft geen aanleiding tot dosisaanpassing van sofosbuvir/velpatasvir en Genvoya.

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
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)/ Tenofovirafenamide (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} : ↔ Tenofovirafenamide: 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.

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
Telitromycine	<p>Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht.</p> <p>Concentraties van telitromycine en/of cobicistat kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening van Genvoya.</p>	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)	<p>Gelijktijdige toediening van carbamazepine, een sterke CYP3A-inductor, kan resulteren in significant afgenomen plasmaconcentraties van cobicistat.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepine: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepine-10,11-epoxide: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	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).

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
GLUCOCORTICOÏDEN		
Corticosteroiden		
<p>Corticosteroiden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).</p>	<p>Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht</p> <p>De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig Genvoya wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van Genvoya en corticosteroiden die worden gemetaboliseerd door CYP3A (bijv. fluticasonpropionaat of andere inhalatie of nasale corticosteroiden) kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïde effecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie.</p> <p>Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroiden 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 corticosteroiden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason voor intranasaal gebruik of toediening door inhalatie, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van cutaan toegediende corticosteroiden die gevoelig zijn voor CYP3A-remming, raadpleeg de voorschrijfinformatie van de corticosteroïde voor aandoeningen of toepassingen die de systemische absorptie ervan verhogen.</p>

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
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)	<p>Elvitegravir (antacidumsuspensie na ± 2 uur): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (gelijktijdige toediening): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47%</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>Zie voor informatie over andere maagzuurremmende middelen (bijv. H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers): “Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen”.</p>
Calcium- of ijzersupplementen (waaronder multivitaminen) Andere kationen-bevattende antacida Kationen-bevattende laxantia Sucralfaat Gebufferde geneesmiddelen	<p>Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht.</p> <p>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.</p>	
ORALE ANTIDIABETICA		
Metformine	<p>Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht.</p> <p>Cobicistat remt MATE1 reversibel en de concentraties van metformine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met Genvoya.</p>	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)	<p>Methadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist.

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
Buprenorfine/Naloxon (16/4 tot 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	<p>Buprenorfine: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Naloxon: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing van buprenorfine/naloxon vereist.

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
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Drospirenon/ethinyloestradiol (3 mg/0,02 mg enkelvoudige dosis)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Interactie met Genvoya is niet onderzocht. <i>Verwacht</i> 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.
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags)/ ethinyloestradiol (0,025 mg eenmaal daags)/ emtricitabine/tenofovirafenamide (200/25 mg eenmaal daags) ⁶	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinyloestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	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).
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} : ↔	De langetermijneffecten van substantiële stijgingen van de blootstelling aan progestageen zijn niet bekend.
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 Flecainide 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.

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
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht. De concentraties van calciumkanaalblockers 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.
<i>ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN</i>		
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 endothelinereceptor-antagonisten dienen te worden overwogen.
<i>ANTICOAGULANTIA</i>		
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 (<i>international normalised ratio</i>) te controleren bij gelijktijdige toediening met Genvoya. De INR dient na het stoppen van de behandeling met Genvoya nog enige weken te worden gecontroleerd.
<i>TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS</i>		
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.

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
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)/tenofovirafenamide (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).

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
LIPIDEMODIFICERENDE MIDDELEN		
Lomitapide	<p>Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht.</p> <p>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.</p>	Gelijktijdige toediening met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
FOSFODI-ESTERASEREMMERS TYPE 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht.</p> <p>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.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Genvoya en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is gecontra-indiceerd.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van Genvoya en tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is voorzichtigheid geboden, waarbij dosisverlaging overwogen dient te worden.</p> <p>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.</p>
ANTIDEPRESSIVA		
Sertraline (enkelvoudige dosis 50 mg)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)/Emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/Tenofovirafenamide (10 mg eenmaal daags) ⁵	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamide: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sertraline: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	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	<p>Interacties met componenten van Genvoya zijn niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van antidepressiva kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	Voorzichtige titratie van het antidepressivum en controle van de respons op het antidepressivum worden aanbevolen.

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
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)/ Tenofoviralfenamide (25 mg eenmaal daags) Intraveneus toegediend midazolam (1 mg enkelvoudige dosis)/ Tenofoviralfenamide (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).

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-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/tenofoviridisoproxilfumaraat.

5 Dit onderzoek is uitgevoerd met Genvoya.

6 Dit onderzoek is uitgevoerd met emtricitabine/tenofovirafenamide.

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 tenofovirafenamide zijn geen schadelijke effecten van tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 2: Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Soms:	anemie ¹
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak:	ongewone dromen
Soms:	suïcidale gedachten en zelfmoordpoging (bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornis), depressie ²
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	hoofdpijn, duizeligheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	misselijkheid
Vaak:	diarree, braken, abdominale pijn, flatulentie
Soms:	dyspepsie

Frequentie	Bijwerking
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak:	huiduitslag
Soms:	angio-oedeem ^{3,4} , jeuk, urticaria ⁴
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
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 tenofoviralfenamide 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 $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ 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 tenofoviridisoproxil (als fumarate) (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 $\geq 4\%$ 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 zoals vermeld in aanhangsel V**.

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 virusreproductie. 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 emtricitabinetrisfosfaat te vormen. Emtricitabinetrisfosfaat 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.

Tenofovirafenamide is een nucleotide reverse transcriptaseremmer (NtRTI) en fosfonamidaat *prodrug* van tenofovir (2'-deoxyadenosinemonofosfaatanaalogue). Tenofovirafenamide dringt de cellen binnen en vanwege een verhoogde stabiliteit in plasma en intracellulaire activering via hydrolyse door cathepsine A, werkt tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide vertoonden in celkweken synergistische antivirale werking. Antivirale synergie bleef behouden voor elvitegravir, emtricitabine en tenofovirafenamide bij testen in aanwezigheid van cobicistat.

De antivirale werking van elvitegravir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellen, monocytair/macrofagocytair cellen en lymfocyten uit perifeer bloed. De waarden voor de 50% effectieve concentraties (EC₅₀) 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 (EC₅₀-waarden varieerden van 0,1 tot 1,3 nM) en tegen hiv-2 (EC₅₀: 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-celijn en PBMC's. De EC₅₀-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 (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot

0,075 µM) en vertoonde stamspecifieke werking tegen hiv-2 (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 µM).

De antivirale werking van tenofoviralfenamide tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 subtype B werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, PBMC's, primaire monocytair/macrofagocytair cellen en CD4⁺-T-lymfocyten. De EC₅₀-waarden voor tenofoviralfenamide lagen tussen 2,0 en 14,7 nM. Tenofoviralfenamide vertoonde antivirale werking in celkweken tegen alle hiv-1-groepen (M, N en O), inclusief subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC₅₀-waarden varieerden van 0,10 tot 12,0 nM) en liet stamspecifieke werking zien tegen hiv-2 (EC₅₀-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 tenofoviralfenamide 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 tenofoviralfenamide-resistente 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 fumarate) (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 log₁₀ 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/mm³ (bereik 0-1.360) en 13% had een CD4⁺-celtelling < 200 cellen/mm³.

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%
Verskil 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	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 jaar	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Geslacht				
Man	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Vrouw	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Etnische afkomst				
Zwart	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Niet-zwart	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Virusbelasting bij aanvang				
≤ 100.000 kopieën/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 kopieën/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
CD4+-celtelling bij aanvang				
< 200 cellen/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 cellen/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
Hiv-1 RNA < 20 kopieën/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Verskil 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/mm³ bij de met Genvoya behandelde patiënten en 211 cellen/mm³ bij de met E/C/F/TDF behandelde patiënten (p = 0,024) in week 48, en 326 cellen/mm³ bij de met Genvoya behandelde patiënten en 305 cellen/mm³ 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)/tenofoviridisoproxil, FTC/tenofoviridisoproxil 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/mm³ (bereik 79-1.951). De patiënten werden gestratificeerd naar eerder behandelingsregime. Bij screening kreeg 42% van de patiënten FTC/tenofoviridisoproxil plus atazanavir (versterkt met ofwel cobicistat of ritonavir), kreeg 32% van de patiënten E/C/F/tenofoviridisoproxil en kreeg 26% van de patiënten EFV/FTC/tenofoviridisoproxil.

Overschakelen van een op tenofoviridisoproxil 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%
Verskil 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/tenofoviridisoproxil	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofoviridisoproxil 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/tenofoviridisoproxilfumaraat

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/tenofoviridisoproxil, FTC/tenofoviridisoproxil 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/mm³ (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/mm³ (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 tenofoviridisoproxil. 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/mm³ (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/mm³. Tweënnegentig 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 tenofoviridisoproxil-bevattende regime vergeleken met handhaving van het tenofoviridisoproxil-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 tenofoviridisoproxil-bevattende 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/mm³ (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/mm³. 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/mm³ (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/mm³ 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.

Patiënten 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/mm³ (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/mm³ 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/mm³ (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/mm³ 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 tenofovirafenamide. De gemiddelde C_{max} , AUC_{tau} en C_{dal} (gemiddelde \pm SD) bij *steady-state* bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten bedroegen voor elvitegravir respectievelijk $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$, 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 \pm SD) bij *steady-state* bedroegen voor cobicistat respectievelijk $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$; voor emtricitabine respectievelijk $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$. De gemiddelde C_{max} en AUC_{tau} bij *steady-state* voor tenofovirafenamide bedroegen respectievelijk $0,16 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ en $0,21 \pm 0,15$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

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 tenofovirafenamide 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 [¹⁴C]-elvitegravir was elvitegravir de dominante 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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 fumarate) 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-indicator van CYP3A, efavirenz, was er geen significante invloed op de blootstelling aan tenofoviralafenamide. Na toediening van tenofoviralafenamide vertoonde de [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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 IC₉₅ 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 tenofoviralfenamide is een minder belangrijke route met < 1% van de dosis die in de urine wordt uitgescheiden. Tenofoviralfenamide wordt voornamelijk geëlimineerd na metabolisering tot tenofovir. Tenofoviralfenamide 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 tenofoviralfenamide geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil met betrekking tot het geslacht of de etniciteit vastgesteld.

De blootstellingen aan elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir en tenofoviralfenamide 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 tenofoviralfenamide 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 ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) ^b	14.424,4 (23,9)	242,8 ^c (57,8)	275,8 (18,4)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2.229,6 (19,2)	1.202,4 (35,0)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) ^d	102,4 (38,9) ^b	n.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 = tenofoviralfenamidedumaraat; 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 tenofoviralfenamide 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 tenofoviralfenamide 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 ^c	COBI ^e	FTC ^c	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 = tenofoviralfenamidedumaraat; 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 tenofoviralfenamide 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 tenofoviralfenamide 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 = tenofoviralfenamidedumaraat; 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, tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide. 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) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) dan bij personen met een normale nierfunctie ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). De veiligheid van Genvoya is niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl ≥ 15 ml/min en < 30 ml/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 tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide bij patiënten met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die geen chronische hemodialyse ondergaan. De veiligheid van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine of tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide en tenofovir lager dan die welke werden gezien bij proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij correctie voor eiwitbinding zijn de ongebonden (vrije) plasmaconcentraties van tenofovirafenamide 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 tenofovirafenamide is niet volledig beoordeeld bij patiënten met gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of C-virus. Beperkte gegevens uit een farmacokinetische populatie-analyse ($n = 24$) duiden 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 postpartumgegevens, 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 tenofovirafenamide bij ratten en honden duiden 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 tenofovirafenamide en tenofovir die respectievelijk ongeveer 4 en 17 maal hoger waren dan na toediening van Genvoya te verwachten is.

Tenofovirafenamide was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests.

Aangezien er een lagere blootstelling aan tenofovir is bij ratten en muizen na de toediening van tenofovirafenamide in vergelijking tot tenofoviridisoproxil, zijn onderzoeken naar carcinogeniciteit en een peri-/postnataal onderzoek bij ratten alleen uitgevoerd met tenofoviridisoproxil. 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

{MM/JJJJ}

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmomhulde tabletten
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine en tenofovirafenamidefumaraat, overeenkomend met 10 mg tenofovirafenamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

30 tabletten

90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

90 (3 flessen à 30) tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

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

EU/1/15/1061/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1061/002 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [Alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Alleen op de buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmomhulde tabletten
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg elvitegravir, 90 mg cobicistat, 120 mg emtricitabine en tenofovirafenamidefumaraat, overeenkomend met 6 mg tenofovirafenamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

30 tabletten

90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

90 (3 flessen à 30) tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

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

EU/1/15/1061/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1061/004 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [Alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen op de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Alleen op de buitenverpakking]

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmomhulde tabletten
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralfenamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Genvoya en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Als Genvoya aan uw kind is voorgeschreven, let er dan op dat alle informatie in deze bijsluiter aan uw kind is gericht (lees in dit geval “uw kind” in plaats van “u”).

1. Wat is Genvoya en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Genvoya bevat vier werkzame stoffen:

- **elvitegravir**, een antiretroviraal geneesmiddel, dat bekend staat als een integraseremmer
- **cobicistat**, een versterker ('booster') van de effecten van elvitegravir
- **emtricitabine**, een antiretroviraal geneesmiddel, dat bekend staat als een nucleoside reverse transcriptaseremmer (NRTI)
- **tenofoviralfenamide**, een antiretroviraal geneesmiddel, dat bekend staat als een nucleotide reverse transcriptaseremmer (NtRTI)

Genvoya is een enkele tablet voor de **behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus 1 (hiv-1)** bij volwassenen, jongeren en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder, die ten minste 14 kg wegen.

Genvoya verlaagt de hoeveelheid hiv in uw lichaam. Dit verbetert uw immuunsysteem (natuurlijke afweer) en vermindert het risico op het krijgen van ziektes die verband houden met hiv-infectie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel.** Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- **U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:**
 - **alfuzosine** (wordt gebruikt om een vergrote prostaatkluis te behandelen)
 - **dabigatran** (wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen en te behandelen)
 - **amiodaron, kinidine** (worden gebruikt om een onregelmatige hartslag te corrigeren)

- **carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne** (worden gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen)
- **rifampicine** (wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen)
- **dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine** (worden gebruikt om migraine te behandelen)
- **cisapride** (wordt gebruikt om bepaalde maagklachten te verlichten)
- **St. Janskruid** (*Hypericum perforatum*, een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen) of producten waar St. Janskruid in zit
- **lomitapide, lovastatine, simvastatine** (worden gebruikt om het cholesterolgehalte van uw bloed te verlagen)
- **lurasidon, pimozide** (worden gebruikt om ongewone gedachten of gevoelens te behandelen)
- **sildenafil** (wanneer gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie – een longziekte die het ademen bemoeilijkt – te behandelen)
- oraal (via de mond) toegediend **midazolam, triazolam** (worden gebruikt om u te helpen met slapen en/of om angst te verlichten)

→ Als een van deze situaties op u van toepassing is, **neem Genvoya dan niet in en licht onmiddellijk uw arts in.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U mag Genvoya enkel gebruiken onder toezicht van uw arts.

Met dit geneesmiddel kan een hiv-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Genvoya gebruikt toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met hiv-infectie.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- **Als u leverproblemen heeft of vroeger een leverziekte, inclusief hepatitis (leverontsteking), heeft gehad.** Patiënten met een leverziekte, inclusief chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel dodelijke levercomplicaties. Als u een hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is.

Als u een hepatitis B-infectie heeft, kunnen leverproblemen na het stoppen met Genvoya verergeren. Het is belangrijk dat u niet stopt met het innemen van Genvoya zonder met uw arts te overleggen. Zie rubriek 3: *Stop niet met het innemen van dit middel.*

- **Als u een nieraandoening heeft gehad of als uit testen is gebleken dat er problemen zijn met uw nieren.** Wanneer er wordt begonnen met Genvoya en tijdens de behandeling kan uw arts bloedonderzoek laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

Wanneer u Genvoya inneemt

Als u eenmaal begint met het innemen van Genvoya, let dan op:

- **verschijnselen van ontsteking of infectie**
- **pijn en stijfheid in de gewrichten of botproblemen**

→ Als u een van deze symptomen opmerkt, **licht dan onmiddellijk uw arts in.** Zie voor meer informatie rubriek 4: *Mogelijke bijwerkingen.*

Er bestaat een kans dat u nierproblemen ervaart wanneer u Genvoya gedurende een langere periode gebruikt (zie *Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 2 jaar, of die minder dan 14 kg wegen, ongeacht hun leeftijd. Het gebruik van Genvoya bij kinderen jonger dan 2 jaar, of die minder dan 14 kg wegen is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Genvoya nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Wisselwerkingen van Genvoya met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Als gevolg hiervan kan de hoeveelheid Genvoya of de hoeveelheid van een ander geneesmiddel in uw bloed worden beïnvloed. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

Geneesmiddelen die u nooit samen met Genvoya mag innemen:

- **alfuzosine** (wordt gebruikt om een vergrote prostaatklief te behandelen)
- **amiodaron, kinidine** (worden gebruikt om een onregelmatige hartslag te corrigeren)
- **carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne** (worden gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen)
- **dabigatran** (wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen en te behandelen)
- **rifampicine** (wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen)
- **dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine** (worden gebruikt om migraine te behandelen)
- **cisapride** (wordt gebruikt om bepaalde maagklachten te verlichten)
- **St. Janskruid** (*Hypericum perforatum*, een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen) of producten waar St. Janskruid in zit
- **lomitapide, lovastatine, simvastatine** (worden gebruikt om het cholesterolgehalte van uw bloed te verlagen)
- **lurasidon, pimozone** (worden gebruikt om ongewone gedachten of gevoelens te behandelen)
- **sildenafil** (wanneer gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie – een longziekte die het ademen bemoeilijkt – te behandelen)
- oraal (via de mond) toegediend **midazolam, triazolam** (worden gebruikt om u te helpen met slapen en/of om angst te verlichten).

→ Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, **neem Genvoya dan niet in en licht onmiddellijk uw arts in.**

Geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van hepatitis B-infectie:

U mag Genvoya niet innemen met geneesmiddelen die een van de volgende stoffen bevatten:

- **tenofoviralafenamide**
- **tenofovirdisoproxil**
- **lamivudine**
- **adefovirdipivoxil**

→ Vertel het uw arts als u een van deze geneesmiddelen inneemt.

Andere typen geneesmiddelen:

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- **antimycotica**, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties, zoals:
 - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol en fluconazol
- **antibiotica**, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties zoals tuberculose, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rifabutine, claritromycine en telitromycine

- **antidepressiva**, gebruikt voor de behandeling van depressie:
 - geneesmiddelen die trazodon of escitalopram bevatten
 - **sedativa en hypnotica**, gebruikt voor de behandeling van angststoornissen:
 - buspiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem en lorazepam
 - **immunosuppressiva (middelen die het immuunsysteem onderdrukken)**, gebruikt om na een transplantatie de immunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen, bijvoorbeeld:
 - ciclosporine, sirolimus en tacrolimus
 - **corticosteroiden**, waaronder:
 - betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.
 Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, astma, darmontstekingsziekten, ontstekingsaandoeningen van de huid, ogen, gewrichten en spieren en andere ontstekingsaandoeningen. Deze geneesmiddelen worden in het algemeen oraal (via de mond) ingenomen, geïnhaleerd, geïnjecteerd of aangebracht op de huid of het oog. Indien geen alternatieven kunnen worden gebruikt, mag gebruik ervan alleen plaatsvinden na medische beoordeling en onder nauwlettende controle op bijwerkingen van corticosteroiden door uw arts.
 - **geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes:**
 - metformine
 - **anticonceptiepil**, gebruikt om zwangerschap te voorkomen
 - **geneesmiddelen tegen erectiestoornissen**, gebruikt voor de behandeling van impotentie, bijvoorbeeld:
 - sildenafil, tadalafil en vardenafil
 - **geneesmiddelen voor het hart**, bijvoorbeeld:
 - digoxine, disopyramide, flecaïnide, lidocaïne (injecteerbaar), mexiletine, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine en verapamil
 - **geneesmiddelen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:**
 - bosentan en tadalafil
 - **antistollingsmiddelen**, gebruikt om bloedstolsels te voorkomen en te behandelen, zoals:
 - apixaban, edoxaban, rivaroxaban en warfarine
 - **bronchusverwijders**, gebruikt voor de behandeling van astma en andere longklachten:
 - salmeterol
 - **cholesterolverlagende middelen**, bijvoorbeeld:
 - atorvastatine en pitavastatine
 - **geneesmiddelen voor de behandeling van jicht:**
 - colchicine
 - **trombocytenaggregatieremmers (middelen tegen samenklontering van bloedplaatjes)**, gebruikt om het risico op bloedstolsels te verminderen, zoals:
 - clopidogrel
 - **geneesmiddelen of supplementen die via de mond worden ingenomen die mineralen bevatten (zoals magnesium, aluminium, calcium, ijzer, zink)**, zoals:
 - mineralensupplementen, vitaminen (waaronder multivitaminen), antacida (maagzuurremmende middelen) en laxantia (laxeermiddelen)
- Als u geneesmiddelen, supplementen die via de mond worden ingenomen, antacida of laxantia die mineralen bevatten (zoals magnesium, aluminium, calcium, ijzer, zink) inneemt, neem die dan ten minste 4 uur vóór of ten minste 4 uur na Genvoya in.
- Neem contact op met uw arts als u een van deze of andere geneesmiddelen inneemt. Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.** Zwangere vrouwen mogen Genvoya niet gebruiken. De concentratie van dit geneesmiddel in uw bloed kan afnemen tijdens de zwangerschap, waardoor het mogelijk niet meer goed werkt.
- **Gebruik een effectieve vorm van anticonceptie** terwijl u Genvoya gebruikt.
- **Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Genvoya.** De reden hiervoor is dat bepaalde werkzame stoffen in dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de moedermelk. Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen. Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Genvoya kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u Genvoya neemt, bestuur geen auto of ander voertuig (ook geen fiets) en gebruik geen machines of gereedschap.

Genvoya bevat natrium

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

Genvoya bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

→ Als een van deze situaties op u van toepassing is, **neem dan contact op met uw arts voordat u Genvoya inneemt.**

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Er zijn twee sterktes Genvoya tabletten. Uw arts zal de juiste tablet voor uw leeftijd en gewicht voorschrijven.

De aanbevolen dosering is:

Volwassenen, jongeren en kinderen die ten minste 25 kg wegen: elke dag één tablet met voedsel (één 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablet)

Kinderen van 2 jaar en ouder die ten minste 14 kg wegen maar minder dan 25 kg: elke dag één tablet met voedsel (één 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablet)

Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet op de tablet te kauwen of de tablet niet fijn te maken.

Als u moeite heeft met het inslikken van de hele tablet, kunt u hem in tweeën breken. Neem beide helften van de tablet na elkaar in om de hele dosis binnen te krijgen. De gebroken tablet niet bewaren.

De breukstreep op de 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablet is er om de tablet te kunnen breken als uw kind het moeilijk vindt om de hele tablet door te slikken.

Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in. Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.

Neem geen antacida (maagzuurremmende middelen) of multivitaminen in tegelijk met Genvoya. Als u geneesmiddelen, supplementen die via de mond worden ingenomen, antacida of laxantia die mineralen bevatten (zoals magnesium, aluminium, calcium, ijzer, zink) inneemt, neem die dan ten minste 4 uur vóór of ten minste 4 uur na Genvoya in.

Als u gedialyseerd wordt, moet u uw dagelijkse dosis Genvoya innemen na voltooiing van de dialyse.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis Genvoya heeft ingenomen, kunt u een verhoogd risico lopen op mogelijke bijwerkingen door dit geneesmiddel (zie rubriek 4: *Mogelijke bijwerkingen*).

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis Genvoya overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen:

- **Als u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Genvoya gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de tablet altijd met voedsel in. Neem de volgende dosis volgens uw normale schema.
- **Als u dit ontdekt na 18 uur of langer** na het tijdstip waarop u Genvoya gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis, met voedsel, op het normale tijdstip in.

Als u binnen 1 uur na het innemen van Genvoya overgeeft, neem dan een nieuwe tablet met voedsel in.

Stop niet met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Genvoya zonder met uw arts te overleggen. Het stoppen met Genvoya kan een ernstige negatieve invloed hebben op uw reactie op toekomstige behandelingen. Als u ongeacht om welke reden bent gestopt met Genvoya, raadpleeg dan uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Genvoya tabletten.

Als u bijna door uw voorraad Genvoya heen bent, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor een korte periode. Het kan dan moeilijker worden de ziekte te behandelen.

Als u zowel hiv-infectie als hepatitis B heeft, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Genvoya zonder eerst uw arts geraadpleegd te hebben. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden omdat dit tot een verslechtering van uw hepatitis kan leiden, wat levensbedreigend kan zijn.

→ **Licht uw arts onmiddellijk in** over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis B-infectie in verband brengt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk een arts in

- **Verschijnselen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich teweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.
- **Auto-immuunaandoeningen**, wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt, kunnen ook optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor hiv-infectie. Auto-immuunaandoeningen kunnen vele maanden na de start van de behandeling optreden. Let op symptomen van een infectie of andere symptomen, zoals:
 - spierzwakte
 - zwakte die begint in de handen en voeten en zich uitbreidt tot de romp
 - hartkloppingen, trillen of overmatige activiteit.

→ **Licht onmiddellijk uw arts in als u de hierboven beschreven bijwerkingen opmerkt.**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen optreden)

- misselijkheid

Vaak voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen optreden)

- abnormale dromen
- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree
- braken
- buikpijn
- winderigheid (*flatulentie*)
- huiduitslag
- vermoeidheid

Soms voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 100 personen optreden)

- verlaagd aantal rode bloedlichaampjes (bloedarmoede)
- zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging (bij patiënten die eerder depressie of geestelijke gezondheidsproblemen hebben gehad), depressie
- problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden (*dyspepsie*)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (*angio-oedeem*)
- jeuk (*pruritus*)

- netelroos (*urticaria*)

→ **Neem contact op met uw arts als een van de bijwerkingen ernstig wordt.**

Andere effecten die gezien kunnen worden tijdens behandeling van hiv

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die een combinatie van antiretrovirale geneesmiddelen krijgen zoals Genvoya, kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere langdurig gebruik van dit type geneesmiddelen, gebruik van corticosteroiden, het drinken van alcohol, een zeer zwak immuunsysteem en overgewicht. Verschijnselen van osteonecrose zijn:
 - stijfheid in de gewrichten
 - pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
 - moeilijk kunnen bewegen

→ **Als u een van deze symptomen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.**

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviralfenamide.

- Elke Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidedumaraat, overeenkomend met 10 mg tenofoviralfenamide.
- Elke Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmomhulde tablet bevat 90 mg elvitegravir, 90 mg cobicistat, 120 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidedumaraat, overeenkomend met 6 mg tenofoviralfenamide.

De andere stoffen in dit middel zijn

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 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablet), zwart ijzeroxide (E172 – alleen 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablet).

Hoe ziet Genvoya eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn groene, capsulevormige tabletten, met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant het cijfer “510” gegraveerd.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmomhulde tabletten zijn groene, capsulevormige tabletten, met aan de ene kant “GSI” gegraveerd en een breukstreep aan de andere kant van de tablet.

Genvoya wordt geleverd in flessen met 30 tabletten (met silicagel droogmiddel dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten). Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

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.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.