



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 58 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Grüne, kapselförmige Filmtablette mit den Abmessungen 19 mm × 8,5 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite der Tablette die Zahl „510“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) wie folgt angewendet:

- Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
  - Bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.
- Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

#### Dosierung

**Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg.**

Einnahme einer Tablette einmal täglich zum Essen.

Wenn der Patient die Einnahme von Genvoya um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Genvoya um mehr als 18 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Genvoya erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.

### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung von Genvoya bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von  $\geq 30$  ml/min ist nicht erforderlich. Genvoya sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 ml/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl  $< 15$  ml/min) bei chronischer Hämodialyse ist nicht erforderlich; allerdings sollte Genvoya bei diesen Patienten im Allgemeinen vermieden werden. Die Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegen sollte (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). An Tagen, an denen eine Hämodialyse durchgeführt wird, sollte Genvoya nach Beendigung der Hämodialyse-Behandlung angewendet werden.

Die Anwendung von Genvoya sollte bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $\geq 15$  ml/min und  $< 30$  ml/min oder bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $< 15$  ml/min, die keine chronische Hämodialyse erhalten, vermieden werden, da die Sicherheit von Genvoya in diesen Populationen nicht erwiesen ist.

Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 12 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung oder für Kinder unter 18 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz erlauben.

### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Genvoya nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Genvoya bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht  $< 25$  kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Genvoya sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette im Ganzen zu schlucken, können die Tablette in zwei Hälften teilen und diese nacheinander einnehmen, um sicherzustellen, dass die ganze Dosis eingenommen wird.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert sind. Aus diesem Grund darf Genvoya nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließen, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin
- Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Lipidmodifizierender Wirkstoff: Lomitapid
- Neuroleptika/Antipsychotika: Pimozid, Lurasidon
- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, aufgrund des potentiellen Verlusts des virologischen Ansprechens und der möglichen Resistenzentwicklung gegen Genvoya. Aus diesem Grund darf Genvoya nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließen, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Gleichzeitige Anwendung mit Dabigatranexilat, einem P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.

### Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen.

Tenofoviralfenamid ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv. Das Absetzen der Therapie mit Genvoya bei Patienten mit

einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Genvoya absetzen, sollten für mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

#### Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen.

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren

geren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

#### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

#### Opportunistische Infektionen

Patienten, die Genvoya oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### Nephrotoxizität

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit Tenofoviralafenamid-haltigen Arzneimitteln Fälle von Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akutem Nierenversagen und proximaler renaler Tubulopathie, berichtet. Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralafenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit Genvoya die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von Genvoya in Erwägung gezogen werden.

#### Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse

Genvoya sollte bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse im Allgemeinen vermieden werden. Die Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie mit Genvoya bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse wurde die Wirksamkeit über einen Zeitraum von 48 Wochen aufrechterhalten, aber die Emtricitabin-Exposition war signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Obwohl keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert wurden, bleiben die Auswirkungen einer erhöhten Emtricitabin-Exposition unklar (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bestimmte Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Genvoya angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Genvoya darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Genvoya darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralafenamid, Tenofovirdisoproxil, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Vorschriften zur Kontrazeption

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 Mikrogramm Ethinylestradiol und mit Drospirenon oder Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Die Anwendung von Genvoya mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Es ist zu erwarten, dass sich die Drospirenon-Plasmakonzentrationen nach gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya erhöhen, und aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie wird eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie (GS-US-292-0106), in der Genvoya bei 23 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten mit einem mittleren Alter von 10 Jahren (Spanne: 8 bis 11 Jahre) angewendet wurde, waren die mittleren Elvitegravir-, Cobicistat-, Emtricitabin-, Tenofovir- und Tenofoviralafenamid-Expositionen höher (20 bis 80 %) als die mittleren Expositionen, die bei Erwachsenen erreicht wurden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.2).

#### Schwangerschaft

Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Cobicistat und Elvitegravir während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters zu geringeren Elvitegravir-Expositionen führt (siehe Abschnitt 5.2). Die Cobicistat-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der Elvitegravir-Ex-

position kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit Genvoya soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit Genvoya schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Sonstige Bestandteile

Genvoya enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Genvoya soll nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Daher werden keine Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (einschließlich PI und nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern [NNRTI]) gemacht (siehe Abschnitt 4.4). Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Genvoya darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden.

#### Elvitegravir

Elvitegravir wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert, und Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können sich auf die Elvitegravir-Exposition auswirken. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann die Plasmakonzentration von Elvitegravir herabsetzen und die therapeutische Wirkung von Genvoya beeinträchtigen (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3). Elvitegravir hat das Potential, CYP2C9 und/oder induzierbare Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT)-Enzyme zu induzieren; daher kann es die Plasmakonzentration von Substraten dieser Enzyme verringern.

#### Cobicistat

Cobicistat ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ebenfalls ein CYP3A-Substrat. Cobicistat ist außerdem ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A hemmen, können die Clearance von Cobicistat herabsetzen und so zu einer erhöhten Cobicistat-Plasmakonzentration führen. Arzneimittel, die (einen) durch CYP3A gebildete(n) aktive(n) Metaboliten haben, können zu verringerten Plasmakonzentrationen dieses/dieser aktiven Metaboliten führen.

Bei Arzneimitteln, die in hohem Maße von der Metabolisierung durch CYP3A abhängen und einem ausgeprägten First-pass-

Effekt unterliegen, ist die Wahrscheinlichkeit für einen starken Anstieg der Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat am höchsten (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3).

Cobicistat hemmt die folgenden Transporter: P-gp, *breast cancer resistance protein* (BCRP), *organic anion transporting polypeptide* (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

#### Emtricitabin

*In-vitro*- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering ist. Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von Emtricitabin und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die Emtricitabin-Konzentration erhöhen.

#### Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-gp und BCRP transportiert. Arzneimittel, die einen starken Einfluss auf die P-gp- und die BCRP-Aktivität ausüben, können auch die Resorption von Tenofoviralfenamid beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cobicistat durch Einnahme von Genvoya bewirkt Cobicistat jedoch eine nahezu maximale Hemmung von P-gp, was die Verfügbarkeit von Tenofoviralfenamid erhöht und zu einer vergleichbaren Exposition führt wie nach Einnahme von 25 mg Tenofoviralfenamid allein. Somit ist nicht zu erwarten, dass die Tenofoviralfenamid-Exposition nach Einnahme von Genvoya weiter steigt, wenn zusätzlich noch ein weiterer P-gp- und/oder BCRP-Inhibitor angewendet wird (z. B. Ketoconazol). Basierend auf den Daten einer *In-vitro*-Studie ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir *in vivo* erhöht. *In-vitro*- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Tenofoviralfenamid und anderen Arzneimitteln gering ist. Tenofoviralfenamid ist kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Tenofoviralfenamid ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A. Tenofoviralfenamid ist *in vitro* ein Substrat von OATP. Zu den Inhibitoren von OATP und BCRP zählt Ciclosporin.

#### Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und verschiedenen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Dies kann wiederum mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert

sein, z. B. periphere Vasospasmen oder Ischämie (z. B. Dihydroergotamin, Ergotamin, Ergometrin) oder Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse (z. B. Simvastatin, Lovastatin) oder verlängerte oder verstärkte Sedierung oder Atemdepression (z. B. Midazolam [oral eingenommen] oder Triazolam). Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, wie Amiodaron, Lomitapid, Chinidin, Cisaprid, Pimozid, Lurasidon, Alfuzosin und Sildenafil (zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und verschiedenen Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

#### Weitere Wechselwirkungen

Cobicistat und Tenofoviralfenamid sind *in vitro* keine Inhibitoren der humanen UGT1A1. Es ist nicht bekannt, ob Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid Inhibitoren anderer UGT-Enzyme sind.

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Genvoya und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit Genvoya oder den Wirkstoffen von Genvoya (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid) als Einzelwirkstoffe und/oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Genvoya auftreten könnten.

#### Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Basierend auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die mit Genvoya oder den Einzelwirkstoffen von Genvoya durchgeführt wurden, sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Genvoya und den folgenden Arzneimitteln beobachtet worden bzw. zu erwarten: Entecavir, Famciclovir, Ribavirin, Famotidin und Omeprazol.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Genvoya sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Genvoya oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Genvoya bei Schwangeren

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Genvoya und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich) <sup>2</sup>	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 67 % C <sub>max</sub> : ↔ Die Konzentrationen von Ketoconazol und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten. Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.
Itraconazol <sup>3</sup> Voriconazol <sup>3</sup> Posaconazol <sup>3</sup> Fluconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein. Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte eine enge klinische Überwachung erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten. Es wird empfohlen, das Nutzen/Risiko-Verhältnis zu bewerten, um die Anwendung von Voriconazol zusammen mit Genvoya zu begründen.
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin (150 mg alle zwei Tage)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Rifabutin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin AUC: ↑ 525 % C <sub>min</sub> : ↑ 394 % C <sub>max</sub> : ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C <sub>min</sub> : ↓ 67 % C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66 % C <sub>max</sub> : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Rifabutin-Dosis 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifamycin-Resistenzentwicklung und zu Therapieversagen kommen kann.

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus</b>		
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) <sup>5</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C <sub>min</sub> : ↑ 93 % C <sub>max</sub> : ↑ 65 %  Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 28 %  Sofosbuvir-Metabolit GS-566500: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 66 % C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46 % C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↑ 53 % C <sub>min</sub> : ↑ 225 % C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Ledipasvir/Sofosbuvir oder Genvoya angezeigt.
Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/ Velpatasvir (100 mg einmal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) <sup>5</sup>	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↔  Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 58 % C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C <sub>min</sub> : ↑ 60 % C <sub>max</sub> : ↑ 30 %  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 103 % C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↓ 20 %	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir/Velpatasvir oder Genvoya angezeigt.

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus</b>		
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg einmal täglich) <sup>7</sup> / Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) <sup>5</sup>	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 27 %  Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 43 % C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46 % C <sub>max</sub> : ↔  Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C <sub>min</sub> : ↑ 350 % C <sub>max</sub> : ↑ 92 %  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↑ 50 % C <sub>min</sub> : ↑ 250 % C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↓ 21 %	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Genvoya angezeigt.
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
Clarithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Clarithromycin und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya verändert sein.	Die Dosierung von Clarithromycin sollte sich nach der CrCl des Patienten, unter Berücksichtigung der Wirkung von Cobicistat auf die CrCl und das Serumkreatinin richten (siehe Abschnitt 4.8).  Patienten mit einer CrCl von 60 ml/min oder höher: Eine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin ist nicht erforderlich.  Patienten mit einer CrCl zwischen 30 ml/min und 60 ml/min: Die Clarithromycin-Dosis sollte um 50 % herabgesetzt werden.
Telithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Telithromycin und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya verändert sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat signifikant herabsetzen.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C<sub>min</sub>: ↓ 97 % C<sub>max</sub>: ↓ 45 %</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C<sub>min</sub>: ↓ 90 % C<sub>max</sub>: ↓ 72 %</p> <p>Carbamazepin: AUC: ↑ 43 % C<sub>min</sub>: ↑ 51 % C<sub>max</sub>: ↑ 40 %</p> <p>Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35 % C<sub>min</sub>: ↓ 41 % C<sub>max</sub>: ↓ 27 %</p>	Carbamazepin verringert die Plasmakonzentrationen von Elvitegravir und Cobicistat, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
<b>Kortikosteroide</b>		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Kortikosteroide (einschließlich Beta-methason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon).	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit Genvoya angewendet werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.</p>	<p>Die gleichzeitige Gabe von Genvoya und Kortikosteroiden, die durch CYP3A (z. B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal angewendete Kortikosteroide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen wie Cushing-Syndrom und adreneraler Suppression erhöhen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-metabolisierten Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Kortikosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason für die intranasale oder inhalative Anwendung sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Für die gleichzeitige Anwendung von kutan angewendeten Kortikosteroiden, die gegenüber einer CYP3A-Hemmung empfindlich sind, siehe Fachinformation des Kortikosteroids bezüglich Erkrankungen oder Anwendungen, welche die systemische Resorption des Kortikosteroids erhöhen.</p>

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>ARZNEIMITTEL oder ORALE ERGÄNZUNGSMITTEL, die POLYVALENTE KATIONEN (z. B. Mg, Al, Ca, Fe, Zn) enthalten</b>		
Magnesium-/Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 ml Einzeldosis)/ Elvitegravir (50 mg Einzeldosis)/ Ritonavir (100 mg Einzeldosis)	Elvitegravir (bei ± 2 Stunden Abstand zur antaziden Suspension): AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir (bei gleichzeitiger Anwendung): AUC: ↓ 45 % C <sub>min</sub> : ↓ 41 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %  Die Plasmakonzentration von Elvitegravir ist bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert.	Es wird empfohlen, Genvoya und Antazida, Arzneimittel oder orale Ergänzungsmittel, die polyvalente Kationen enthalten, mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.  Informationen zu anderen säurereduzierenden Wirkstoffen (z. B. H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer), siehe Abschnitt „Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden“.
Calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel (einschließlich Multivitaminpräparate) Andere kationenhaltige Antazida Kationenhaltige Laxantien Sucralfat Gepufferte Arzneimittel	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentration von Elvitegravir bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida, Arzneimitteln oder oralen Ergänzungsmitteln, die polyvalente Kationen enthalten, infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert ist.	
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Cobicistat bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Dosierung von Metformin empfohlen.
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon (80–120 mg)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon (16/4 bis 24/6 mg)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C <sub>min</sub> : ↑ 66 % C <sub>max</sub> : ↔  Naloxon: AUC: ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Buprenorphin/Naloxon ist nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg Einzeldosis)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Wechselwirkungen mit Genvoya wurden nicht untersucht. <i>Erwartet</i> Drospirenon: AUC: ↑	Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon können sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, erhöhen. Aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie wird eine klinische Überwachung empfohlen.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich)/ Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/ Emtricitabin/Tenofovirafenamid (200/25 mg einmal täglich) <sup>6</sup>	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und einem hormonellen Kontrazeptivum ist Vorsicht geboten. Das hormonelle Kontrazeptivum sollte mindestens 30 µg Ethinylestradiol und Drospirenon oder Norgestimat als Gestagen enthalten, oder die Patientinnen sollten eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).  Die langfristigen Auswirkungen der erheblich erhöhten Gestagen-Exposition sind nicht bekannt.
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich)/ Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich) <sup>4</sup>	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C <sub>min</sub> : ↑ 167 % C <sub>max</sub> : ↑ 108 % Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/ Cobicistat (150 mg Mehrfachdosierung)	Digoxin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41 %	Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und Genvoya wird empfohlen, den Digoxinspiegel zu überwachen.
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe und Genvoya wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Calciumantagonisten können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel und Genvoya wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
<b>ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung mit Genvoya kann zu einer verringerten Elvitegravir- und/oder Cobicistat-Exposition und zum Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen.	Es sind gegebenenfalls andere Endothelinrezeptorantagonisten in Betracht zu ziehen.

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya können die Dabigatran-Plasmakonzentrationen erhöht sein, mit ähnlichen Wirkungen wie bei anderen starken P-gp-Hemmern.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya mit Dabigatran ist kontraindiziert.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya können erhöhte Plasmakonzentrationen des DOAK ( <i>direkten oralen Antikoagulans</i> ) die Folge sein, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban mit Genvoya wird nicht empfohlen.
Warfarin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Genvoya beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen. Nach Absetzen von Genvoya sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden.
<b>THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
Clopidogrel	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und Cobicistat die Plasmakonzentrationen der aktiven Metaboliten von Clopidogrel verringert werden, wodurch die thrombozytenaggregations-hemmende Wirkung von Clopidogrel verringert sein kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit Genvoya wird nicht empfohlen.
Prasugrel	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass Genvoya eine klinisch relevante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten von Prasugrel hat.	Eine Dosisanpassung von Prasugrel ist nicht erforderlich.
<b>INHALATIVE BETAAGONISTEN</b>		
Salmeterol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Genvoya wird nicht empfohlen.
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 89 %	Die Konzentration von Rosuvastatin ist vorübergehend erhöht, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Rosuvastatin in Kombination mit Genvoya angewendet wird.
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofovirafenamid (10 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↑ 160 % C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 132 %  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Die Konzentrationen von Atorvastatin sind erhöht, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya sollte unter sorgfältiger Überwachung mit der niedrigst möglichen Dosis von Atorvastatin gestartet werden.

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Pitavastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Pitavastatin können erhöht sein, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.
Pravastatin Fluvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktasehemmer nehmen voraussichtlich vorübergehend zu, wenn sie gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet werden.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit Genvoya angewendet werden.
Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>LIPIDMODIFIZIERENDE WIRKSTOFFE</b>		
Lomitapid	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Verstoffwechslung von Lomitapid ist stark von CYP3A abhängig und die gleichzeitige Anwendung mit Genvoya kann zu erhöhten Konzentrationen von Lomitapid und potentiell zu deutlich erhöhten Transaminasen führen.	Die gleichzeitige Anwendung mit Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>PHOSPHODIESTERASE-5- (PDE-5-)HEMMER</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Tadalafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist kontraindiziert.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist besondere Vorsicht geboten, eventuell einschließlich einer Dosisreduktion.  Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya empfohlen: eine Einzeldosis Sildenafil von nicht mehr als 25 mg in 48 Stunden, Vardenafil nicht mehr als 2,5 mg in 72 Stunden oder Tadalafil nicht mehr als 10 mg in 72 Stunden.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Sertralin (50 mg Einzeldosis)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviralfenamid (10 mg einmal täglich) <sup>5</sup>	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sertralin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Die Sertralin-Konzentration wird durch gleichzeitige Anwendung von Genvoya nicht beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
Trizyklische Antidepressiva (TCA) Trazodon Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen der Antidepressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Triazolam wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist. Die Konzentrationen anderer Benzodiazepine, darunter Diazepam, können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein. Da der Eliminationsweg von Lorazepam nicht CYP-vermittelt ist, sind bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Triazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anderen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.
Oral angewendetes Midazolam (2,5 mg Einzeldosis)/Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)  Intravenös angewendetes Midazolam (1 mg Einzeldosis)/Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Midazolam wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Aufgrund der Anwesenheit von Cobicistat kann die gleichzeitige Anwendung von Genvoya zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und oral angewendetem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT</b>		
Colchicin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen.	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte Genvoya nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.

<sup>1</sup> Soweit Daten aus Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorlagen.  
<sup>2</sup> Diese Studien wurden mit durch Ritonavir geboostertem Elvitegravir durchgeführt.  
<sup>3</sup> Dies sind Arzneimittel innerhalb derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden könnten.  
<sup>4</sup> Diese Studie wurde mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat durchgeführt.  
<sup>5</sup> Diese Studie wurde mit Genvoya durchgeführt.  
<sup>6</sup> Diese Studie wurde mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid durchgeführt.  
<sup>7</sup> Diese Studie wurde mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir durchgeführt, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin.

Tierexperimentelle Studien mit Elvitegravir, Cobicistat oder Emtricitabin als Einzelwirkstoffe ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit Tenofoviralfenamid ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen von Tenofoviralfenamid in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Cobicistat und Elvitegravir während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters zu geringeren Elvitegravir-Expositionen führt (siehe Abschnitt 5.2). Die Cobicistat-Konzentrationen sinken ab und

bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der Elvitegravir-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit Genvoya soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit Genvoya schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Elvitegravir, Cobicistat oder Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergehen. Emtricitabin geht in die Muttermilch über. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir in die Muttermilch übergehen.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir Auswirkungen auf Neuge-

borene/Kinder haben. Daher sollte Genvoya während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Fertilität bei Anwendung von Genvoya beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien zeigten Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Genvoya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwen-



derung von Genvoya über Schwindelgefühl berichtet wurde.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf den gesammelten Sicherheitsdaten aller Studien der Phasen 2 und 3 mit Genvoya und aus Erfahrungen nach der Markteinführung. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien über 144 Wochen waren Übelkeit (11 %), Diarrhoe (7 %) und Kopfschmerzen (6 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Metabolische Parameter**

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

**Immun-Reaktivierungs-Syndrom**

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

**Osteonekrose**

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

**Veränderung der Serumkreatininkonzentration**

Cobicistat erhöht die Serumkreatininkonzentration durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin, ohne die renale glomeruläre Funktion zu beeinträchtigen. In klinischen Studien zu Genvoya traten Erhöhungen der Serumkreatininkonzentration in Woche 2 der Behandlung auf und blieben über 144 Wochen stabil. Bei nicht vorbehandelten Patienten wurde nach 144 Wochen Behandlung eine mittlere Veränderung von 0,04 ± 0,12 mg/dl (3,5 ± 10,6 µmol/l) gegenüber Studienbeginn beobachtet. Die mittleren Anstiege gegenüber Studienbeginn waren in Woche 144 in der Genvoya-Gruppe geringer als in der mit Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) behandelten Gruppe (Unterschied -0,04, p < 0,001).

**Veränderungen bei Lipid-Laborwerten**

In beiden Behandlungsgruppen wurden in Studien mit nicht vorbehandelten Patienten in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipid-

**Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Gelegentlich:	Anämie <sup>1</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig:	abnorme Träume
Gelegentlich:	Suizidgedanken und Suizidversuch (bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Erkrankung), Depressionen <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flatulenz
Gelegentlich:	Dyspepsie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Angioödem <sup>3,4</sup> , Pruritus, Urtikaria <sup>4</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Müdigkeit

- <sup>1</sup> Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Phase 3-Studien zu Genvoya beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin gemeldet, bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.
- <sup>2</sup> Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Phase 3-Studien zu Genvoya beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien für Elvitegravir gemeldet, bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.
- <sup>3</sup> Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin-haltige Arzneimittel gemeldet.
- <sup>4</sup> Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Tenofoviralfenamid-haltige Arzneimittel gemeldet.

parameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes, an Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und hoher Dichte (HDL) gebundenes Cholesterin sowie der Triglyzeride beobachtet. Der mediane Anstieg dieser Parameter in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn war in der Genvoya-Gruppe größer als in der E/C/F/TDF-Gruppe (p < 0,001 für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Gesamtcholesterin, direkt gemessenem LDL- und HDL-Cholesterin sowie bei den Triglyzeriden, jeweils im Nüchternzustand). Die mediane (Q1, Q3) Veränderung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn betrug in der Genvoya-Gruppe 0,2 (-0,3, 0,7) und 0,1 (-0,4, 0,6) in der E/C/F/TDF-Gruppe (p = 0,006 für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten, die mit Genvoya behandelt wurden, war vergleichbar mit dem bei Erwachsenen. Die Sicherheit von Genvoya wurde über 48 Wochen bei HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die entweder nicht vorbehandelt (GS-US-292-0106, n = 50) oder virologisch supprimiert (GS-US-292-1515, n = 50) waren, und bei virologisch supprimierten Kindern im Alter von 7 bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von > 25 kg (GS-US-292-0106, n = 52) untersucht.

Sonstige besondere Patientengruppen

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Die Sicherheit von Genvoya bei 248 HIV-1-infizierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR<sub>CG</sub>]: 30–69 ml/min), die entweder nicht vorbehandelt (n = 6) oder virologisch supprimiert (n = 242) waren, wurde über 144 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0112) untersucht. Das Sicherheitsprofil von Genvoya bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung war vergleichbar mit dem von Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit von Genvoya bei 55 virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse wurde über einen Zeitraum von 48 Wochen in einer einarmigen, offenen klinischen Studie (GS-US-292-1825) untersucht. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse, die Genvoya erhielten, identifiziert (siehe Abschnitt 5.2).

**Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion**

Die Sicherheit von Genvoya wurde bei 72 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behandelt wurden, in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-1249) über 48 Wochen unter-



sucht, in der die Patienten von einem anderen antiretroviralen Behandlungsregime (welches bei 69 von 72 Patienten Tenofovir-disoproxil enthielt) auf Genvoya umgestellt wurden. Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten war das Sicherheitsprofil von Genvoya bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vergleichbar mit dem von Patienten mit alleiniger HIV-1-Infektion.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

#### 4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis Genvoya umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Da Elvitegravir und Cobicistat größtenteils proteinengebunden sind, ist es unwahrscheinlich, dass sie durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Maße eliminiert würden. Emtricitabin kann durch Hämodialyse eliminiert werden, wobei ungefähr 30% der Emtricitabin-Dosis während einer 3-stündigen Dialyse entfernt werden, wenn mit dieser innerhalb von 1,5 Stunden nach der Einnahme von Emtricitabin begonnen wird. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54% wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen.  
ATC-Code: J05AR18.

##### Wirkmechanismus

Elvitegravir ist ein HIV-1-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI). Die Integrase ist ein von HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieser Integrase verhindert den Einbau der HIV-1-Desoxyribonukleinsäure (DNA) in die genomische Wirts-DNA und blockiert so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion.

Cobicistat ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der CYP3A-Unterfamilie der Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme. Die

Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus durch Cobicistat steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie Elvitegravir, deren Bioverfügbarkeit begrenzt ist und deren Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung verkürzt wird.

Bei Emtricitabin handelt es sich um einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Nukleosidanalogue von 2'-Desoxycytidin. Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabin-Triphosphat hemmt die HIV-Replikation, da es durch die Reverse Transkriptase (RT) des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt. Emtricitabin zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Tenofoviralfenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogue). Tenofoviralfenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralfenamid zur Anreicherung von Tenofovir in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; *peripheral blood mononuclear cells*) (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen effizienter als Tenofovir-disoproxil ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert. Tenofovidiphosphat hemmt die HIV-Replikation, indem es durch die RT des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt. Tenofovir zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

##### Antivirale Aktivität *in vitro*

Elvitegravir, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid haben in Zellkultur synergistische antivirale Aktivität gezeigt. Die antivirale Synergie von Elvitegravir, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid blieb im Test auch in Gegenwart von Cobicistat erhalten.

Die antivirale Wirkung von Elvitegravir gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zellen, Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten des peripheren Blutes untersucht; die Werte der mittleren effektiven Konzentration ( $EC_{50}$ ) lagen im Bereich von 0,02 bis 1,7 nM. In Zellkulturen zeigte Elvitegravir antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,1 bis 1,3 nM) und gegen HIV-2 ( $EC_{50}$ -Wert von 0,53 nM).

Cobicistat besitzt keine nachweisbare antivirale Wirkung gegen HIV-1 und antagonisiert nicht die antivirale Wirkung von Elvitegravir, Emtricitabin oder Tenofovir.

Die antivirale Wirkung von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an PBMC beurteilt. Die  $EC_{50}$ -Werte für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64  $\mu$ M. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C,

D, E, F und G ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075  $\mu$ M) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5  $\mu$ M).

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralfenamid gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 Subtyp B, wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die  $EC_{50}$ -Werte für Tenofoviralfenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralfenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N und O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM) sowie stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,91 bis 2,63 nM).

##### Resistenz

##### *In vitro*

Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir ist am häufigsten mit den primären Integrase-Mutationen T66I, E92Q und Q148R assoziiert. Weitere Integrase-Mutationen, die in der Zellkulturselektion identifiziert wurden, waren H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q und R263K. HIV-1 mit den durch Raltegravir selektierten Substitutionen T66A/K, Q148H/K und N155H zeigte eine Kreuzresistenz gegenüber Elvitegravir.

Für Cobicistat ist *in vitro* keine Resistenz nachweisbar, da die Substanz keine antivirale Wirkung aufweist.

Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert.

HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation weisen eine geringfügig verminderte Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Tenofovir und Lamivudin auf.

##### Bei nicht vorbehandelten Patienten

Im Rahmen einer gepoolten Analyse erfolgte eine Genotypisierung der Plasma-HIV-1-Isolate von nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, die in den Phase 3-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 Genvoya erhielten und bei beständigem virologischem Versagen, in Woche 144 oder bei vorzeitigem Studienabbruch einen HIV-1-RNA-Wert von  $\geq 400$  Kopien/ml hatten. Bis Woche 144 wurde bei 12 von 22 Patienten mittels auswertbarer genotypischer Daten aus gepaarten HIV-1-Isolaten zu Studienbeginn und nach Genvoya-Therapieversagen die Entwicklung einer oder mehrerer primärer, mit Elvitegravir-, Emtricitabin- oder Tenofoviralfenamid-Resistenz assoziierter Mutationen festgestellt (12 von 866 Patienten [1,4%]), im Vergleich zu 12 von 20 Isolaten nach Therapieversagen bei Patienten mit auswertbaren genotypischen Daten aus der mit E/C/F/TDF behandelten Gruppe (12 von 867 Patienten [1,4%]). In den HIV-1-Isolaten der 12 Patienten mit Resistenzentwicklung in der Genvoya-Gruppe lagen folgende Mutationen vor: M184V/I (n = 11) und K65R/N

(n = 2) in der RT und T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) und N155H (n = 2) in der Integrase. In den HIV-1-Isolaten der 12 Patienten mit Resistenzentwicklung in der E/C/F/TDF-Gruppe waren folgende Mutationen aufgetreten: M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) und L210W (n = 1) in der RT und E92Q/V (n = 4) und Q148R (n = 2) und N155H/S (n = 3) in der Integrase. Die meisten HIV-1-Isolate von den Patienten beider Behandlungsgruppen, die Resistenzmutationen gegenüber Elvitegravir aufwiesen, zeigten Resistenzmutationen sowohl gegen Emtricitabin als auch gegen Elvitegravir.

Die Phänotyp-Analyse von Patienten in der abschließenden Resistenzanalysepopulation ergab bei 7 von 22 Patienten (32 %) in der Genvoya-Gruppe HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir, im Vergleich zu 7 von 20 Patienten (35 %) in der E/C/F/TDF-Gruppe; die HIV-1-Isolate von 8 Patienten (36 %) aus der Genvoya-Gruppe sowie von 7 Patienten (35 %) aus der E/C/F/TDF-Gruppe zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin. Bei 1 Patient aus der Genvoya-Gruppe (1 von 22 [4,5 %]) und 2 Patienten aus der E/C/F/TDF-Gruppe (2 von 20 [10 %]) wurde eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir festgestellt.

#### **Bei virologisch supprimierten Patienten**

In einer klinischen Studie mit virologisch supprimierten Patienten, die von einem Behandlungsregime mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und einem dritten Wirkstoff umgestellt wurden (GS-US-292-0109; n = 959), entwickelten drei Patienten bis Woche 96 eine HIV-1-Resistenz (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) gegenüber Genvoya.

#### **Bei Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion**

In einer klinischen Studie mit virologisch supprimierten HIV-Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Koinfektion, die über 48 Wochen Genvoya erhielten (GS-US-292-1249, n = 72), waren 2 Patienten für die Resistenzanalyse geeignet. Bei diesen 2 Patienten wurden keine Aminosäure-Substitutionen bei HIV-1 oder HBV gefunden, die mit einer Resistenz gegen einen der Bestandteile von Genvoya assoziiert waren.

#### **Kreuzresistenz bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten oder virologisch supprimierten Patienten**

Abhängig von der Art und Anzahl von Mutationen zeigen Elvitegravir-resistente Viren eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kreuzresistenz gegenüber dem INSTI Raltegravir. Viren, die die Mutationen T66I/A exprimieren, bleiben weiterhin gegenüber Raltegravir empfindlich, während die meisten anderen Mutationsmuster eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir aufwiesen. Viren, die Resistenzmutationen gegenüber Elvitegravir oder Raltegravir exprimieren, bleiben weiterhin gegenüber Dolutegravir empfindlich.

Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegen-

über Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

Die Mutationen K65R und K70E führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin.

#### **Klinische Daten**

##### **HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten**

In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Genvoya einmal täglich (n = 866) oder Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) einmal täglich (n = 867). Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18–76), 85 % waren männlich. 57 % waren weiß, 25 % farbige, 10 % waren asiatischer und 19 % hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug 4,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Spanne: 1,3–7,0), 23 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 0–1.360), 13 % hatten eine CD4-Zellzahl < 200 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Genvoya zeigte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf < 50 Kopien/ml statistische Überlegenheit gegenüber E/C/F/TDF in Woche 144. Der Unterschied betrug 4,2 % (95 % KI: 0,6 % bis 7,8 %). Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn betrug nach 48 Wochen 230 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Genvoya behandelten Patienten und 211 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p = 0,024) und nach 144 Wochen 326 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Genvoya behandelten Patienten und 305 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p = 0,06).

##### **HIV-1-infizierte virologisch supprimierte Patienten**

In der Studie GS-US-292-0109 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von entweder Efavirenz (EFV)/Emtricitabin (FTC)/Tenofoviridisoproxil, FTC/Tenofoviridisoproxil plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir) oder E/C/F/TDF auf Genvoya in einer randomisierten, offenen Studie bei virologisch supprimierten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen (n = 1.436) untersucht. Die Patienten mussten durch ihre Ausgangstherapie seit mindestens 6 Monaten stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und durften vor Studienbeginn kein HIV-1 aufweisen, das Resistenzmutationen gegenüber einem der Wirkstoffe von Genvoya hatte. Die Patienten wurden zu Studienbeginn im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder der Umstellung auf Genvoya (n = 959) oder dem Verbleib auf ihrem antiretroviralen Regime zu Studienbeginn (n = 477) zugeteilt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Spanne: 21–77), 89 % waren

männlich, 67 % waren weiß und 19 % waren farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 697 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 79–1.951). Die Patienten wurden nach ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 42 % der Patienten FTC/Tenofoviridisoproxil plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir), 32 % der Patienten E/C/F/TDF und 26 % der Patienten EFV/FTC/Tenofoviridisoproxil.

Die Umstellung von einem Tenofoviridisoproxilhaltigen Behandlungsregime auf Genvoya war dem Verbleib auf dem Behandlungsregime zu Studienbeginn in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts < 50 Kopien/ml überlegen (Tabelle 4).

##### **HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung**

In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Genvoya in einer offenen klinischen Studie mit 242 HIV-1-infizierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR<sub>CG</sub>: 30–69 ml/min) untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Umstellung auf Genvoya seit mindestens 6 Monaten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24–82), wobei 63 Patienten (26 %) 65 Jahre oder älter waren. 79 % waren männlich, 63 % waren weiß, 18 % waren farbige, 14 % waren asiatischer und 13 % hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Zu Studienbeginn hatten 80 Patienten (33 %) eine eGFR<sub>CG</sub> < 50 ml/min und 162 Patienten eine eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min. Die mediane eGFR zu Studienbeginn betrug 56 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 126–1.813).

144 Wochen nach der Umstellung auf Genvoya hatten 83,1 % (197/237 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml.

In der Studie GS-US-292-1825 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Genvoya in einer einarmigen, offenen klinischen Studie mit 55 HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min), die für mindestens 6 Monate eine chronische Hämodialyse erhielten, bevor sie auf Genvoya umgestellt wurden, untersucht. Die Patienten waren vor der Umstellung auf Genvoya für mindestens 6 Monate virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml).

Das mittlere Alter betrug 48 Jahre (Spanne: 23–64). 76 % waren männlich, 82 % waren farbige und 18 % waren Weiße. 15 % der Patienten waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 545 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 205–1.473). 48 Wochen nach Umstellung auf Genvoya konnten 81,8 % (45/55 Patienten) eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml aufrechterhalten. Bei Patienten, die auf Genvoya umgestellt wurden, waren keine klinisch signifikanten Veränderungen der Lipid-Laborwerte im Nüchternzustand zu beobachten.

Tabelle 3: Gepoolte virologische Ergebnisse der Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 nach 48 und 144 Wochen<sup>a,b</sup>

	Woche 48		Woche 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	92 %	90 %	84 %	80 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	2,0 % (95 %-KI: -0,7 % bis 4,7 %)		4,2 % (95 %-KI: 0,6 % bis 7,8 %)	
<b>HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml<sup>c</sup></b>	4 %	4 %	5 %	4 %
<b>Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-144-Fenster</b>	4 %	6 %	11 %	16 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt <sup>d</sup>	1 %	2 %	1 %	3 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml <sup>e</sup>	2 %	4 %	9 %	11 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	1 %	< 1 %	1 %	1 %
<b>Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml nach Untergruppen</b>				
Alter				
< 50 Jahre	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 Jahre	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Geschlecht				
Männlich	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Weiblich	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Ethnische Abstammung				
Farbig	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Nicht farbig	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Viruslast zu Studienbeginn				
≤ 100.000 Kopien/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 Kopien/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn				
< 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
<b>HIV-1-RNA &lt; 20 Kopien/ml</b>	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	0,4 % (95 %-KI: -3,0 % bis 3,8 %)		5,4 % (95 %-KI: 1,5 % bis 9,2 %)	

E/C/F/TDF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat

a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich); das Woche-144-Zeitfenster reicht von Tag 966 bis Tag 1049 (einschließlich).

b In beiden Studien erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach HIV-1-RNA bei Studienbeginn (≤ 100.000 Kopien/ml, > 100.000 Kopien/ml bis ≤ 400.000 Kopien/ml oder > 400.000 Kopien/ml), nach CD4-Zellzahl (< 50 Zellen/μl, 50 – 199 Zellen/μl oder ≥ 200 Zellen/μl) sowie nach Region (USA oder außerhalb der USA).

c Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-144-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

d Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

e Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

**Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion**

In der offenen Studie GS-US-292-1249 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Genvoya bei erwachsenen Patienten mit HIV-1- und chronischer Hepatitis-B-Koinfektion untersucht. 69 der 72 Patienten erhielten zuvor eine Tenofovirdisoproxil-haltige antiretrovirale Therapie. Zu Beginn der Behandlung mit Genvoya waren die 72 Patienten für mindestens 6 Monate HIV-supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), mit oder ohne Suppression der HBV-DNA bei kompensierter Leberfunktion. Das mittlere Alter betrug 50 Jahre (Spanne: 28–67), 92 % der Patienten waren männlich, 69 % weiß, 18 % farbig und 10 % asiatischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 636 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 263–1.498). Zu Studienbeginn waren 86 % der Patienten (62/72) HBV-supprimiert (HBV-DNA < 29 I.E./ml) und 42 % (30/72) waren HBeAg-positiv.

Von den Patienten, die zu Studienbeginn HBeAg-positiv waren, erreichte 1/30 (3,3 %) in Woche 48 eine Serokonversion zu Anti-HBe. Von den Patienten, die zu Studienbeginn HBsAg-positiv waren, erreichten 3/70 (4,3 %) in Woche 48 eine Serokonversion zu Anti-HBs.

In Woche 48 behielten 92 % der Patienten (66/72) nach der Umstellung auf Genvoya eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Die mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn in der CD4-Zellzahl in Woche 48 betrug -2 Zellen/mm<sup>3</sup>. 92 % (66/72 Patienten) hatten eine HBV-DNA < 29 I.E./ml, gemessen mittels Missing = Failure-Analyse in Woche 48. Von den 62 Patienten, die zu Studienbeginn HBV-supprimiert waren, blieben 59 supprimiert und bei 3 Patienten waren keine Daten vorhanden. Von den 10 Patienten, die zu Studienbeginn nicht HBV-supprimiert waren (HBV-DNA ≥ 29 I.E./ml), wurden 7 supprimiert, 2 blieben messbar und bei 1 lagen keine Daten vor.

Zur Anwendung von Genvoya bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion liegen nur begrenzte klinische Daten vor.

**Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung**

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Genvoya im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 144-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte, gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen (mittlere Veränderung -0,8 % vs. -3,4 %, p < 0,001) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung -0,9 % vs. -3,0 %, p < 0,001), einher.

Verbesserungen der Knochendichte wurden 96 Wochen nach der Umstellung von einem Tenofovirdisoproxil-haltigen Behandlungsregime auf Genvoya festgestellt, verglichen mit der Beibehaltung des Tenofovirdisoproxil-haltigen Behandlungsregimes.



**Tabelle 4: Virologische Ergebnisse der Studie GS-US-292-0109 in Wochen 48<sup>a</sup> und 96<sup>b</sup>**

	Woche 48		Woche 96	
	Genvoya (n = 959)	Behandlungsregime zu Studienbeginn (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Behandlungsregime zu Studienbeginn (n = 477)
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	97 %	93 %	93 %	89 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	4,1 % (95 %-KI: 1,6–6,7 %; p < 0,001 <sup>c</sup> )		3,7 % (95 %-KI: 0,4–7,0 %; p < 0,017 <sup>c</sup> )	
<b>HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml<sup>d</sup></b>	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Keine virologischen Daten im Woche-48-/Woche-96-Fenster</b>	2 %	6 %	5 %	9 %
Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt <sup>e</sup>	1 %	1 %	1 %	3 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml <sup>f</sup>	1 %	4 %	3 %	6 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
<b>Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml nach vorherigem Therapie- regime</b>				
EFV/FTC/Tenofovirdisoproxil	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/Tenofovirdisoproxil plus geboostertes Atazanavir	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = Efavirenz; FTC = Emtricitabin; E/C/F/TDF = Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat

a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich).

b Das Woche-96-Zeitfenster reicht von Tag 630 bis Tag 713 (einschließlich).

c Der p-Wert für die Prüfung der Überlegenheit im Vergleich der prozentualen Anteile virologischer Erfolge beruht auf dem CMH-Test, stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime (EFV/FTC/Tenofovirdisoproxil, FTC/Tenofovirdisoproxil plus geboostertes Atazanavir oder E/C/F/TDF).

d Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-96-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

e Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

f Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

### Veränderungen der Werte der Nierenfunktion

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Genvoya im Vergleich zu E/C/F/TDF mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen nach 144-wöchiger Behandlung mittels der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten glomerulären Filtrationsrate und dem Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin und nach 96-wöchiger Behandlung mittels dem Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4). Über die 144-wöchige Behandlung setzte kein Patient Genvoya aufgrund eines therapiebedingten renalen unerwünschten Ereignisses ab im Vergleich zu 12 Patienten, die E/C/F/TDF absetzten (p < 0,001).

Bei Patienten, die zu Genvoya wechselten, wurde im Vergleich zu denen, die ein Tenofovirdisoproxil-haltiges Regime beibehielten, bis Woche 96 ein verbessertes renales Sicherheitsprofil aufrechterhalten.

### Kinder und Jugendliche

#### Studie GS-US-292-0106

In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Genvoya in einer offenen Studie bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg

(n = 50) (Kohorte 1) sowie bei virologisch supprimierten Kindern im Alter von 7 bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von > 25 kg (n = 52) (Kohorte 2) untersucht.

Bei den Patienten in Kohorte 1 betrug das mittlere Alter 15 Jahre (Spanne: 12–17). 44 % waren männlich, 12 % waren asiatischer Abstammung und 88 % waren farbige. Zu Studienbeginn lag der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei 4,6 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 95–1.110) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 23 % (Spanne: 7–45 %). Insgesamt hatten 22 % der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von > 100.000 Kopien/ml.

In Woche 48 war die virologische Ansprechrate gegenüber Genvoya bei den nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Bei mit Genvoya behandelten Patienten erreichten 92 % (46/50) einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm<sup>3</sup>. Bei drei Patienten kam es bis Woche 48 zum virologischen Versagen; es gab keine Hinweise auf eine virologische Resistenz gegenüber Genvoya.

Bei den Patienten in Kohorte 2 betrug das mittlere Alter 10 Jahre (Spanne: 7–11), und das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn lag bei 32 kg (Spanne: 26–58). 42 % waren männlich, 25 % waren asiatischer Abstammung und 71 % waren farbige. Zu Studienbeginn lag die mediane CD4-Zellzahl bei 926 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 336–1.611) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 38 % (Spanne: 23–51 %).

Nach Umstellung auf Genvoya blieben in Woche 48 98 % (51/52) der Patienten in Kohorte 2 supprimiert (HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml). Die mittlere Änderung der Zahl und des prozentualen Anteils der CD4-Zellen lag im Vergleich zu Studienbeginn in Woche 48 bei –66 Zellen/mm<sup>3</sup> und –0,6 %. Bis Woche 48 erfüllte einer von 52 Patienten die Kriterien für die Aufnahme in die Resistenzanalysepopulation; bis Woche 48 wurde keine Resistenzentwicklung gegenüber Genvoya festgestellt.

#### Studie GS-US-292-1515

In der Studie GS-US-292-1515 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Genvoya in einer offenen Studie bei HIV-1-infizierten, virologisch-supprimierten Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (n = 50) untersucht.

Bei den Patienten der Studie betrug das mediane Alter 15 Jahre (Spanne: 12 bis 17 Jahre), 64 % waren weiblich und 98 % waren farbige. Zu Studienbeginn lag die mediane CD4-Zellzahl bei 742 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 255 bis 1.246) und der mediane prozentuale Anteil der CD4-Zellen bei 34 % (Spanne: 21 bis 53 %).

Nach Umstellung auf Genvoya blieben in Woche 48 90 % (45/50) der Patienten supprimiert (HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml). Die mittlere Änderung der Anzahl und des prozentualen Anteils der CD4-Zellen von Studienbeginn zu Woche 48 lag bei -43 Zellen/mm<sup>3</sup> bzw. -0,1 %. Bei fünf Patienten kam es bis Ende der Studie zum virologischen Versagen; es wurde keine phänotypische oder genotypische Resistenz gegenüber Genvoya festgestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Genvoya eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Anwendung zum Essen bei HIV-1-infizierten Patienten wurde der Spitzen-Plasmaspiegel von Elvitegravir rund 4 Stunden nach der Einnahme gemessen, der von Cobiciclat 3 Stunden nach der Einnahme, der von Emtricitabin 3 Stunden nach der Einnahme und der von Tenofovir-afafenamid 1 Stunde nach der Einnahme. Die mittlere C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub> und C<sub>trough</sub> (Mittelwert ± SA) von Elvitegravir im Steady-State bei HIV-1-infizierten Patienten betragen 1,7 ± 0,39 µg/ml, 23 ± 7,5 µg · h/ml bzw. 0,45 ± 0,26 µg/ml, was einem inhibitorischen Quotienten von ~10 entspricht (Verhältnis C<sub>trough</sub>: um Proteinbindung bereinigte IC<sub>95</sub> für Wildtyp-HIV-1). Für Cobiciclat betragen die entsprechenden mittleren Werte der C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub> und C<sub>trough</sub> (Mittelwert ± SA) im Steady-State 1,1 ± 0,40 µg/ml, 8,3 ± 3,8 µg · h/ml und 0,05 ± 0,13 µg/ml, für Emtricitabin 1,9 ± 0,5 µg/ml, 13 ± 4,5 µg · h/ml und 0,14 ± 0,25 µg/ml. Die mittlere C<sub>max</sub> und AUC<sub>tau</sub> von Tenofovir-afafenamid im Steady-State betragen 0,16 ± 0,08 µg/ml bzw. 0,21 ± 0,15 µg · h/ml.

Die C<sub>max</sub> und AUC von Elvitegravir stiegen bei Einnahme mit einer leichten Mahlzeit um 22 % bzw. 36 % und mit einer fettreichen Mahlzeit um 56 % bzw. 91 %, jeweils verglichen mit dem Nüchternzustand. Die Cobiciclat-Exposition blieb von einer leichten Mahlzeit unbeeinflusst, und obwohl es nach einer fettreichen Mahlzeit zu einem leichten Rückgang der C<sub>max</sub> und AUC um 24 % bzw. 18 % kam, wurde hinsichtlich seiner pharmakologisch verstärkenden Wirkung auf Elvitegravir kein Unterschied beobachtet. Die Emtricitabin-Expositionen blieben nach Einnahme mit einer leichten oder einer fettreichen Mahlzeit gleichermaßen unverändert. Verglichen mit dem Nüchternzustand bewirkte die Einnahme von Genvoya zu einer leichten Mahlzeit (~400 kcal; 20 % Fett)

oder zu einer fettreichen Mahlzeit (~800 kcal, 50 % Fett) keine klinisch bedeutsame Veränderung der Gesamtexposition gegenüber Tenofovir-afafenamid (ca. 15 % bzw. 18 % höhere AUC als im Nüchternzustand bei Einnahme zu einer leichten bzw. fettreichen Mahlzeit).

### Verteilung

Elvitegravir wird zu 98–99 % durch humane Plasmaproteine gebunden; diese Bindung ist über den Bereich von 1 ng/ml bis 1,6 µg/ml unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 1,37.

Cobiciclat wird zu 97–98 % durch humane Plasmaproteine gebunden; das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 2.

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02–200 µg/ml *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Mit Erreichen des Spitzen-Plasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut ~1,0 und in Sperma und Plasma ~4,0.

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* < 0,7 % und ist im Bereich von 0,01–25 µg/ml unabhängig von der Konzentration. *Ex vivo* betrug die Bindung von Tenofovir-afafenamid an humane Plasmaproteine in Proben, die in klinischen Studien gesammelt wurden, rund 80 %.

### Biotransformation

Elvitegravir wird primär oxidativ durch CYP3A metabolisiert und sekundär durch UGT1A1/3 Enzyme glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von geboostertem [<sup>14</sup>C]-Elvitegravir war Elvitegravir das vorherrschende Molekül im Plasma; hierauf entfielen ~94 % der zirkulierenden Radioaktivität. Aromatisch und aliphatisch hydroxylierte oder glucuronidierte Metabolite liegen in sehr geringen Mengen vor, zeigen erheblich geringere antivirale Aktivität gegen HIV-1 und tragen nicht zur antiviralen Gesamtkonzentration von Elvitegravir bei.

Cobiciclat wird im Hauptabbaueg durch CYP3A- und im Nebenabbaueg durch CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Cobiciclat entfielen 99 % der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Cobiciclat.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Emtricitabin kein Inhibitor der humanen CYP-Enzyme ist. Nach Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Emtricitabin wurde die gesamte Emtricitabin-Dosis mit dem Urin (~86 %) und der Fäzes (~14 %) ausgeschieden. Dabei lagen 13 % der Dosis im Urin in Form dreier mutmaßlicher Metabolite vor. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (~9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (~4 % der Dosis). Darüber hinaus waren keine weiteren Metabolite zu identifizieren.

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofovir-afafenamid beim

Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofovir-afafenamid durch Cathepsin A in PBMC (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen sowie durch Carboxylesterase 1 in Hepatozyten zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofovir-afafenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert wird. In klinischen Studien am Menschen führte eine orale Dosis von 10 mg Tenofovir-afafenamid in Genvoya zu einer > 4-fach höheren Konzentration von Tenofovidiphosphat in PBMC sowie zu einer > 90 % geringeren Plasmakonzentration von Tenofovir als eine orale Dosis von 245 mg Tenofovidisoproxil (als Fumarat) in E/C/F/TDF.

*In vitro* wird Tenofovir-afafenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofovir-afafenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Sondengabe des mäßig starken CYP3A-Induktors Efavirenz veränderte sich die Tenofovir-afafenamid-Exposition nicht signifikant. Nach Anwendung von Tenofovir-afafenamid zeigte die [<sup>14</sup>C]-Radioaktivität im Plasma ein zeitabhängiges Profil mit Tenofovir-afafenamid als häufigste Art in den ersten wenigen Stunden und Harnsäure in der restlichen Zeit.

### Elimination

Nach oraler Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Elvitegravir/Ritonavir wurden 94,8 % der Dosis mit der Fäzes ausgeschieden; dies deckt sich mit der hepato biliären Exkretion von Elvitegravir. 6,7 % der angewendeten Dosis wurden mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Elvitegravir nach Einnahme von E/C/F/TDF liegt im Median bei ca. 12,9 Stunden.

Nach oraler Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Cobiciclat wurden 86 % bzw. 8,2 % der Dosis mit der Fäzes und dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Cobiciclat nach Einnahme von E/C/F/TDF liegt im Median bei ca. 3,5 Stunden; die damit verbundene Cobiciclat-Exposition bewirkt eine Elvitegravir-C<sub>trough</sub>, die etwa das Zehnfache der um Proteinbindung bereinigten IC<sub>95</sub> für das Wildtyp-HIV-1-Virus beträgt.

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 10 Stunden.

Die renale Exkretion von unverändertem Tenofovir-afafenamid ist ein Nebenabbaueg; weniger als < 1 % der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden. Tenofovir-afafenamid wird hauptsächlich nach Stoffwechselung zu Tenofovir eliminiert. Tenofovir-afafenamid und Tenofovir haben eine mediane Plasmahalbwertszeit von 0,51 bzw. 32,37 Stunden. Die Elimination von Tenofovir aus dem Körper erfolgt über die Nieren sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion.





# Genvoya® 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

**Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit**

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit für mit Cobicistat geboostertes Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofovirafenamid festgestellt.

Bei 24 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die in der Studie GS-US-292-0106 Genvoya erhielten, waren die erreichten Elvitegravir-, Cobicistat-, Emtricitabin-, Tenofovir- und Tenofovirafenamid-Expositionen vergleichbar mit den Expositionen, die bei nicht vorbehandelten Erwachsenen nach Anwendung von Genvoya erreicht wurden (Tabelle 5).

Bei Kindern im Alter von 8 bis < 12 Jahren (> 25 kg; n = 23), die in der Studie GS-US-292-0106 Genvoya erhielten, waren die erreichten mittleren Elvitegravir-, Cobicistat-, Emtricitabin-, Tenofovir- und

Tenofovirafenamid-Expositionen höher (20–80%) als die mittleren Expositionen, die bei Erwachsenen erreicht wurden (Tabelle 6).

**Nierenfunktionsstörung**

Zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl  $\geq$  15 ml/min und < 30 ml/min) wurden in Phase 1-Studien zu Cobicistat-geboostertem Elvitegravir oder zu Tenofovirafenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir, Cobicistat, Tenofovirafenamid oder Tenofovir festgestellt. In einer separaten Phase 1-Studie mit Emtricitabin allein war die mittlere systemische Exposition von Emtricitabin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl < 30 ml/min) (33,7  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ). Die Sicherheit von Genvoya bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl  $\geq$  15 ml/min und < 30 ml/min) ist nicht erwiesen.

Die Emtricitabin- und Tenofovir-Expositionen bei 12 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse, die in Studie GS-US-292-1825 Genvoya erhielten, waren signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir, Cobicistat oder Tenofovirafenamid beobachtet. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse, die Genvoya erhielten, identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofovirafenamid bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) vor, die keine chronische Hämodialyse erhalten. Die Sicherheit von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin oder

**Tabelle 5: Pharmakokinetik von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir und Tenofovirafenamid bei nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen**

	Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren, $\geq$ 35 kg					Erwachsene				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	EVG <sup>e</sup>	COBI <sup>e</sup>	FTC <sup>e</sup>	TAF <sup>f</sup>	TFV <sup>f</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng · h/ml)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) <sup>b</sup>	14.424,4 (23,9)	242,8 <sup>c</sup> (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 <sub>max</sub> (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 <sub>tau</sub> (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) <sup>d</sup>	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	n. z.	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	n. z.	10,6 (28,5)

EVG = Elvitegravir; COBI = Cobicistat; FTC = Emtricitabin; TAF = Tenofovirafenamidfumarat; TFV = Tenofovir

n. z. = nicht zutreffend

Angaben als Mittelwert (%VK)

a n = 24 Jugendliche

b n = 23 Jugendliche

c AUC<sub>last</sub>

d n = 15 Jugendliche

e n = 19 Erwachsene

f n = 539 (TAF) bzw. 841 (TFV) Erwachsene

**Tabelle 6: Pharmakokinetik von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir und Tenofovirafenamid bei virologisch supprimierten Kindern und Erwachsenen**

	Kinder im Alter von 8 bis < 12 Jahren, > 25 kg					Erwachsene				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>a</sup>	TFV <sup>a</sup>	EVG <sup>e</sup>	COBI <sup>e</sup>	FTC <sup>e</sup>	TAF <sup>f</sup>	TFV <sup>f</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng · h/ml)	33.813,9 (57,8) <sup>b</sup>	15.890,7 (51,7) <sup>c</sup>	20.629,2 (18,9) <sup>b</sup>	332,9 <sup>d</sup> (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 <sub>max</sub> (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 <sub>tau</sub> (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	n. z.	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	n. z.	10,6 (28,5)

EVG = Elvitegravir; COBI = Cobicistat; FTC = Emtricitabin; TAF = Tenofovirafenamidfumarat; TFV = Tenofovir

n. z. = nicht zutreffend

Angaben als Mittelwert (%VK)

a n = 23 Kinder

b n = 22 Kinder

c n = 20 Kinder

d AUC<sub>last</sub>

e n = 19 Erwachsene

f n = 539 (TAF) bzw. 841 (TFV) Erwachsene

**Tabelle 7: Im Rahmen der Studie IMPAACT P1026s beobachtete Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Elvitegravir und Cobicistat bei Frauen, die Cobicistat- und Elvitegravir-haltige Behandlungsregime während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters erhielten, verglichen mit gepaarten post partum Daten**

Vergleich mit gepaarten post partum Daten, n	Mittlere Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Elvitegravir in % <sup>a</sup>			Mittlere Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Cobicistat in % <sup>a</sup>		
	AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>	AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>
<b>2T/p.p., n = 14</b>	↓ 24 % <sup>b</sup>	↓ 8 %	↓ 81 % <sup>b</sup>	↓ 44 % <sup>b</sup>	↓ 28 % <sup>b</sup>	↓ 60 % <sup>b</sup>
<b>3T/p.p., n = 24</b>	↓ 44 % <sup>b</sup>	↓ 28 % <sup>b</sup>	↓ 89 % <sup>b</sup>	↓ 59 % <sup>b</sup>	↓ 38 % <sup>b</sup>	↓ 76 % <sup>b</sup>

2T = zweites Trimester; 3T = drittes Trimester; p.p. = post partum

<sup>a</sup> gepaarte Vergleiche

<sup>b</sup> p < 0,10 im Vergleich zur postpartalen Phase

Tenofoviralfenamid bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

### Leberfunktionsstörung

Elvitegravir und Cobicistat werden beide hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von durch Cobicistat geboostertem Elvitegravir durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung und Probanden mit normaler Leberfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Elvitegravir oder Cobicistat festgestellt. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Elvitegravir oder Cobicistat wurde nicht untersucht.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin wurden nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft, allerdings wird Emtricitabin nicht wesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung begrenzt sein dürften.

Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder seines Metaboliten Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung nicht beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind die Gesamt-Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid und Tenofovir niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Die unter Berücksichtigung der Proteinbindung korrigierten Plasmakonzentrationen von ungebundenem (freiem) Tenofoviralfenamid bei schwerer Leberfunktionsstörung und normaler Leberfunktion sind ähnlich.

### Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurde bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder -C-Virus-Koinfektion nicht vollständig untersucht. Begrenzte Daten aus einer populationspharmakokinetischen Analyse (n = 24) deuteten darauf hin, dass eine Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die systemische Verfügbarkeit von geboostertem Elvitegravir hat.

### Schwangerschaft und postpartale Phase

Die im Rahmen einer prospektiven Studie (IMPAACT P1026s) berichteten Ergebnisse zeigten, dass eine Behandlung mit Cobicis-

tat- und Elvitegravir-haltigen Behandlungsregimen während der Schwangerschaft zu geringeren Elvitegravir- und Cobicistat-Expositionen führt (Tabelle 7).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse für Elvitegravir waren negativ in *in-vitro*-Tests zur bakteriellen Mutagenität (Ames-Test) und im *in-vivo*-Ratten-Mikronukleustest mit Dosen bis zu 2.000 mg/kg. In einem *in-vitro*-Test auf Chromosomenaberrationen war Elvitegravir mit metabolischer Aktivierung negativ; ohne Aktivierung war jedoch eine uneindeutige Reaktion zu beobachten.

Cobicistat zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität. *Ex-vivo*-Studien an Kaninchen und *In-vivo*-Studien an Hunden deuten darauf hin, dass Cobicistat bei Wirkstoffkonzentrationen, die mindestens um das 11-Fache über der humanen Exposition nach der empfohlenen Dosis von 150 mg täglich liegen, ein geringes Potential zur QT-Verlängerung aufweist sowie das PR-Intervall geringfügig verlängern und die linksventrikuläre Funktion herabsetzen kann. In einer klinischen Studie mit 35 gesunden Probanden ergaben Echokardiogramme, die zu Studienbeginn und nach Verabreichung von 150 mg Cobicistat einmal täglich für mindestens 15 Tage durchgeführt wurden, keine klinisch signifikante Veränderung der linksventrikulären Funktion.

Studien zur Reproduktionstoxizität mit Cobicistat bei Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. Bei Ratten waren jedoch bei 125 mg/kg/Tag erhöhte fetale Verluste nach der Einnistung und verringertes Fetalgewicht zu beobachten, assoziiert mit signifikant verringertem Körpergewicht des Muttertiers.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Mäusen und Ratten wurde jeweils für Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin ein geringes kanzerogenes Potential nachgewiesen.

In präklinischen Studien zu Tenofoviralfenamid bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form

von verringerter Knochenmineraldichte bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Genvoya zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralfenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 4- bzw. 17-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Anwendung von Genvoya trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofoviralfenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralfenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofoviridisoproxil, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofoviridisoproxil. Basierend auf den konventionellen Studien zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxil allerdings waren in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium  
Hyprolose (E463)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Titanioxid (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talkum (E553b)  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre


**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit induktionsaktivierter Aluminiumfolienauskleidung, die 30 Filmtabletten enthält. Jede Flasche enthält Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. November 2015  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
17. September 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

GILEAD Sciences GmbH  
Fraunhoferstraße 17  
82152 Martinsried b. München  
Telefon: (089) 89 98 90-0  
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt