ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimés pelliculés
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et du fumarate de ténofovir alafénamide, correspondant à 10 mg de ténofovir alafénamide.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 58 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 90 mg d'elvitégravir, 90 mg de cobicistat, 120 mg d'emtricitabine et du fumarate de ténofovir alafénamide, correspondant à 6 mg de ténofovir alafénamide.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 35 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur verte, de 19 mm x 8,5 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et « 510 » sur l'autre face.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur verte, de 16 mm x 7 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et une barre de sécabilité sur l'autre face.
La barre de sécabilité permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Genvoya est indiqué pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus et pesant au moins 14 kg.

Voir rubriques 4.2 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes et patients pédiatriques pesant au moins 25 kg.
Un comprimé de 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

Patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus, pesant au moins 14 kg et moins de 25 kg.
Un comprimé de 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

Si le patient oublie de prendre une dose de Genvoya et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Genvoya dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Genvoya et s'en aperçoit plus de 18 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Genvoya, il doit prendre un autre comprimé.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 mL/min. Genvoya doit être interrompu chez les patients dont la ClCr estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (voir rubrique 5.2).

Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique. Toutefois, Genvoya doit en général être évité, mais peut être utilisé chez ces patients si les bénéfices potentiels sont considérés comme étant supérieurs aux risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les jours d'hémodialyse, Genvoya doit être administré après l'hémodialyse.

Genvoya doit être évité chez les patients présentant une ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min ou < 15 mL/min non placés sous hémodialyse chronique car la sécurité de Genvoya n'a pas été établie dans ces populations.

Aucune donnée n'est disponible pour émettre des recommandations de posologie chez les enfants âgés de moins de 12 ans présentant une insuffisance rénale ou chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Genvoya n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, l'utilisation de Genvoya n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Genvoya chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant < 14 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Genvoya doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé. Pour les patients incapables d'avaler le comprimé entier, celui-ci peut être coupé en deux et les deux moitiés prises l'une après l'autre, permettant ainsi la prise immédiate de la totalité de la dose.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration de Genvoya avec les médicaments dont la clairance dépend largement du CYP3A et pour lesquels les concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital. Genvoya ne doit donc pas être co-administré avec les médicaments suivants (liste non exhaustive) (voir rubriques 4.4 et 4.5) :

- antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques : alfuzosine
- antiarythmiques : amiodarone, quinidine
- dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine
- agents de motilité gastro-intestinale : cisapride
- inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine
- agent modifiant les lipides : lomitapide
- neuroleptiques/antipsychotiques : pimozide, lurasidone
- inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil, utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire
- sédatifs/hypnotiques : midazolam par voie orale, triazolam

Co-administration avec les médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A en raison du risque potentiel de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle à Genvoya. Genvoya ne doit donc pas être co-administré avec les médicaments suivants (liste non exhaustive) (voir rubriques 4.4 et 4.5) :

- anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- antimycobactériens : rifampicine
- produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Co-administration avec le dabigatran étexilate, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

La sécurité et l'efficacité de Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH–1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établies.

Le ténofovir alafénamide est actif contre le virus de l'hépatite B (VHB). L'arrêt du traitement par Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Genvoya doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement.

Maladie hépatique

La sécurité et l'efficacité de Genvoya chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé(e).

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé

avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Genvoya ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Néphrotoxicité

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de tubulopathie rénale proximale, ont été rapportés après commercialisation avec des produits contenant du ténofovir alafénamide. Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant, ou à l'instauration du traitement par Genvoya. Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale est également recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. L'arrêt de Genvoya doit être envisagé chez les patients présentant une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de tubulopathie rénale proximale.

Patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique

Genvoya doit en général être évité, mais peut être utilisé chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 4.2). Dans une étude portant sur Genvoya chez des adultes infectés par le VIH-1 atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique, l'efficacité a été maintenue jusqu'à 48 semaines, mais l'exposition à l'emtricitabine était significativement plus élevée que chez les patients dont la fonction rénale était normale. Bien qu'aucun nouveau problème de sécurité n'ait été identifié, les conséquences d'une exposition accrue à l'emtricitabine restent incertaines (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Co-administration d'autres médicaments

Certains médicaments ne doivent pas être co-administrés avec Genvoya (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Genvoya ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.5).

Genvoya ne doit pas être administré conjointement à des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, lesquels sont utilisés dans le traitement de l'infection par le VHB (voir rubrique 4.5).

Impératifs en matière de contraception
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser soit un contraceptif hormonal contenant au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol et la drospirénone ou le norgestimate, comme progestatif, soit une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.5 et 4.6). L'utilisation de Genvoya avec des contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs doit être évitée (voir rubrique 4.5). Une augmentation des concentrations plasmatiques de drospirénone est attendue en cas de co-administration avec Genvoya et une surveillance clinique est recommandée en raison du risque potentiel d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il a été montré qu'un traitement par cobicistat et elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse entraîne des expositions plus faibles à l'elvitégravir (voir rubrique 5.2). Les concentrations en cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant. La réduction importante de l'exposition à l'elvitégravir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, un traitement par Genvoya ne doit pas être instauré pendant la grossesse et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Genvoya doit être changé (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

Des réductions de la densité minérale osseuse (DMO) (≥ 4%) de la colonne vertébrale et de l'ensemble du corps à l'exception de la tête ont été

rapportées chez des patients âgés de 3 à < 12 ans recevant du Genvoya pendant 48 semaines dans l'étude GS-US-292-0106 (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les effets à long terme des modifications de la DMO sur l'os en croissance, y compris le risque de fracture, sont incertains. Une approche multidisciplinaire est recommandée pour décider de la surveillance adaptée à prévoir au cours du traitement.

Excipients

Genvoya contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Genvoya ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. Ce document ne contient donc aucune information relative aux interactions médicamenteuses avec d'autres agents antirétroviraux (dont les IP et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI]) (voir rubrique 4.4). Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Genvoya ne doit pas être administré conjointement à des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil utilisés pour le traitement de l'infection par le VHB.

Elvitégravir

L'elvitégravir est principalement métabolisé par le CYP3A et les médicaments induisant ou inhibant le CYP3A peuvent altérer l'exposition à l'elvitégravir. La co-administration de Genvoya avec des médicaments induisant le CYP3A peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et une réduction de l'effet thérapeutique de Genvoya (voir « Utilisations concomitantes contre-indiquées » et rubrique 4.3). L'elvitégravir peut potentiellement induire le CYP2C9 et/ou les enzymes uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT). Par conséquent, il est susceptible de provoquer une diminution de la concentration plasmatique des substrats de ces enzymes.

Cobicistat

Le cobicistat est un substrat du CYP3A et un puissant inhibiteur de ce dernier. Le cobicistat est également un faible inhibiteur du CYP2D6 et il est métabolisé par ce cytochrome, dans une moindre mesure. Les médicaments inhibant le CYP3A peuvent réduire la clairance du cobicistat, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques du cobicistat. La co-administration de Genvoya avec des médicaments qui possèdent un/des métabolite(s) actif(s) formé(s) par le CYP3A peut résulter en une réduction des concentrations plasmatiques de ce(s) métabolite(s) actif(s).

Les médicaments dont le métabolisme dépend largement du CYP3A et qui sont fortement soumis à l'effet de premier passage sont ceux dont l'exposition risque le plus de connaître d'importantes augmentations en cas de co-administration avec le cobicistat (voir « Utilisations concomitantes contre-indiquées » et rubrique 4.3).

Le cobicistat est un inhibiteur des transporteurs suivants : P-gp, protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), polypeptide de transport des anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3. La co-administration avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits.

Emtricitabine

Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible. La co-administration d'emtricitabine avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de l'emtricitabine et/ou celles du médicament co-administré. Les médicaments diminuant la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la P-gp et la BCRP. Les médicaments altérant fortement l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent provoquer des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide. Cependant, lors de la co-administration avec le cobicistat contenu dans Genvoya, une inhibition quasi-maximale de la P-gp par le cobicistat est atteinte, ce qui augmente la disponibilité du ténofovir alafénamide jusqu'à des niveaux d'exposition comparables à ceux obtenus avec 25 mg de ténofovir alafénamide administrés seuls. Par conséquent, aucune augmentation supplémentaire de l'exposition au ténofovir alafénamide après administration de Genvoya conjointement à un autre inhibiteur de la P-gp et/ou de la BCRP (kétoconazole, p. ex.) n'est attendue. D'après les données issues d'une étude *in vitro*, la co-administration du ténofovir alafénamide et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (fébuxostat, p. ex.) ne devrait pas augmenter l'exposition systémique au ténofovir *in vivo*. Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP, impliquant le ténofovir alafénamide, avec d'autres médicaments est faible. Le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. *In vivo*, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A. *In vitro,* le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP. Les inhibiteurs de l'OATP et de la BCRP comprennent la ciclosporine.

Utilisations concomitantes contre-indiquées

La co-administration de Genvoya avec certains médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui peut être associé à un risque potentiel d'effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital tels que : vasospasme ou ischémie périphériques (avec la dihydroergotamine, l'ergotamine ou l'ergométrine par ex.), myopathie, notamment rhabdomyolyse (avec la simvastatine ou la lovastatine par ex.), sédation prolongée ou accrue, ou dépression respiratoire (avec le midazolam par voie orale ou le triazolam par ex.). La co-administration de Genvoya avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A, comme l'amiodarone, le lomitapide, la quinidine, le cisapride, le pimozide, la lurasidone, l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La co-administration de Genvoya et de certains médicaments inducteurs du CYP3A, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifampicine, la

carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte d'effet thérapeutique, et le développement de résistance (voir rubrique 4.3).

Autres interactions

Le cobicistat et le ténofovir alafénamide ne sont pas des inhibiteurs de l'UGT1A1 humaine *in vitro*. Il n'est pas connu si le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs des autres enzymes UGT.

Les interactions entre les composants de Genvoya et les autres médicaments pouvant potentiellement faire l'objet d'une administration concomitante sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement). Les interactions décrites reposent sur des études menées avec Genvoya ou les composants de Genvoya (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir alafénamide) administrés individuellement et/ou en association, ou constituent des interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec Genvoya.

Tableau 1 : interactions entre les composants individuels de Genvoya et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}[1]**	**Recommandation concernant la co-administration avec Genvoya**
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole (200 mg 2x/jour)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)[2]	Elvitégravir : ASC : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 67 % C_{max} : ↔ Les concentrations de kétoconazole et/ou de cobicistat peuvent augmenter en cas de co-administration avec Genvoya.	Quand le kétoconazole est administré avec Genvoya, la dose quotidienne maximale de kétoconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration.
Itraconazole[3] Voriconazole[3] Posaconazole[3] Fluconazole	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations d'itraconazole, de fluconazole et de posaconazole peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat. Les concentrations de voriconazole peuvent augmenter ou diminuer en cas de co-administration avec Genvoya.	La co-administration avec Genvoya doit faire l'objet d'une surveillance clinique. Quand l'itraconazole est administré avec Genvoya, la dose quotidienne maximale d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfices/risques pour justifier l'utilisation concomitante du voriconazole et de Genvoya.
Antimycobactériens		
Rifabutine (150 mg un jour sur deux)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)	La co-administration de rifabutine, un puissant inducteur du CYP3A, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique, ainsi que l'apparition d'une résistance. Rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine ASC : ↑ 525 % C_{min} : ↑ 394 % C_{max} : ↑ 384 % Elvitégravir : ASC : ↓ 21 % C_{min} : ↓ 67 % C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 66 % C_{max} : ↔	La co-administration de Genvoya et de rifabutine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Comme une augmentation de l'exposition à la desacétyl-rifabutine est à prévoir, une surveillance accrue s'impose pour pouvoir repérer d'éventuels effets indésirables associés à la rifabutine, notamment une neutropénie ou une uvéite. Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il faut garder à l'esprit qu'il est possible qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine ne permette pas une exposition optimale à la rifabutine et provoque un risque de résistance à la rifamycine et d'échec thérapeutique.

Médicaments anti-virus de l'hépatite C		
Lédipasvir (90 mg 1x/jour)/ Sofosbuvir (400 mg 1x/jour)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/ Cobicistat (150 mg 1x/jour)/ Emtricitabine (200 mg 1x/jour)/ Ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour)[5]	Lédipasvir : ASC : ↑ 79 % C_{min} : ↑ 93 % C_{max} : ↑ 65 % Sofosbuvir : ASC : ↑ 47 % C_{min} : NA C_{max} : ↑ 28 % Métabolite du sofosbuvir GS-566500 : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 66 % C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 46 % C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↑ 53 % C_{min} : ↑ 225 % C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie du lédipasvir/sofosbuvir et de Genvoya n'est requise en cas de co-administration.
Sofosbuvir (400 mg 1x/jour)/ Velpatasvir (100 mg 1x/jour)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/ Cobicistat (150 mg 1x/jour)/ Emtricitabine (200 mg 1x/jour)/ Ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour)5	Sofosbuvir : ASC : ↑ 37 % C_{min} : NA C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 58 % C_{max} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↑ 50 % C_{min} : ↑ 60 % C_{max} : ↑ 30 % Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 103 % C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↓ 20 %	Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir/velpatasvir et de Genvoya n'est requise en cas de co-administration.

Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprévir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg 1x/jour)[7]/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/ Cobicistat (150 mg 1x/jour)/ Emtricitabine (200 mg 1x/jour)/ Ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour)[5]	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↑ 27 % Métabolite GS-331007 du sofosbuvir : ASC : ↑ 43 % C_{min} : NA C_{max} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 46 % C_{max} : ↔ Voxilaprévir : ASC : ↑ 171 % C_{min} : ↑ 350 % C_{max} : ↑ 92 % Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 32 % C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↑ 50 % C_{min} : ↑ 250 % C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↓ 21 %	Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir et du Genvoya n'est requise en cas de co-administration.
Antibiotiques macrolides		
Clarithromycine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de clarithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées par la co-administration de Genvoya.	La posologie de la clarithromycine doit être définie en fonction de la ClCr du patient, en tenant compte de l'effet du cobicistat sur la ClCr et la créatinine sérique (voir rubrique 4.8). Patients présentant une ClCr supérieure ou égale à 60 mL/min : aucune adaptation de la posologie de la clarithromycine n'est nécessaire. Patients présentant une ClCr comprise entre 30 mL/min et 60 mL/min : la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.
Télithromycine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de télithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées par la co-administration de Genvoya.	Une surveillance clinique est recommandée en cas de co-administration avec Genvoya.
ANTICONVULSIVANTS		

Carbamazépine (200 mg 2x/jour)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/ Cobicistat (150 mg 1x/jour)	La co-administration de carbamazépine, un puissant inducteur du CYP3A, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat. Elvitégravir : ASC : ↓ 69 % C_{min} : ↓ 97 % C_{max} : ↓ 45 % Cobicistat : ASC : ↓ 84 % C_{min} : ↓ 90 % C_{max} : ↓ 72 % Carbamazépine : ASC : ↑ 43 % C_{min} : ↑ 51 % C_{max} : ↑ 40 % Carbamazépine-10,11-époxyde : ASC : ↓ 35 % C_{min} : ↓ 41 % C_{max} : ↓ 27 %	La carbamazépine diminue les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et du cobicistat, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique, ainsi qu'à l'apparition d'une résistance. La co-administration de Genvoya avec la carbamazépine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
GLUCOCORTICOÏDES		
Corticostéroïdes		
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (notamment bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone).	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec Genvoya, ce qui entraîne une réduction des concentrations du cortisol sérique.	L'utilisation concomitante de Genvoya et de corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A (par exemple propionate de fluticasone ou autres corticostéroïdes pris par inhalation ou par voie nasale) peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, notamment le syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, à moins que les bénéfices potentiels pour le patient soient supérieurs aux risques, auquel cas celui-ci doit être surveillé pour détecter d'éventuels effets systémiques des corticostéroïdes. D'autres corticostéroïdes dont le métabolisme est moins dépendant du CYP3A, par exemple la béclométhasone prise par voie intranasale ou par inhalation, doivent être envisagés, en particulier pour l'utilisation à long terme. Pour la co-administration par voie cutanée de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A, consulter les informations de prescription du corticostéroïde pour connaître les conditions ou les utilisations qui augmentent son absorption systémique.
MÉDICAMENTS OU COMPLÉMENTS ORAUX CONTENANT DES CATIONS POLYVALENTS (p. ex. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspension antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 20 mL)/Elvitégravir (dose unique de 50 mg)/Ritonavir (dose unique de 100 mg)	Elvitégravir (administration de la suspension antiacide après ± 2 heures) : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir (administration simultanée) : ASC : ↓ 45 % C_{min} : ↓ 41 % C_{max} : ↓ 47 % Avec les antiacides, les concentrations plasmatiques d'elvitégravir sont diminuées en raison de la complexation locale qui a lieu dans le tractus gastro-intestinal et non des modifications du pH gastrique.	Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise d'antiacides, de médicaments ou de compléments oraux contenant des cations polyvalents et la prise de Genvoya. Pour obtenir des renseignements sur les autres agents antiacides (par exemple, antagonistes des récepteurs H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons), référez-vous à « Études menées avec d'autres médicaments ».

Compléments contenant du calcium ou du fer (y compris multivitaminés) Antiacides contenant d'autres cations Laxatifs contenant des cations Sucralfate Médicaments tamponnés	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations plasmatiques d'elvitégravir devraient être inférieures avec des antiacides, des médicaments ou des compléments oraux contenant des cations polyvalents, en raison d'une complexation locale qui a lieu dans le tractus gastro-intestinal et non des modifications du pH gastrique.	
ANTIDIABÉTIQUES ORAUX		
Metformine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Le cobicistat exerce une inhibition réversible sur MATE1 et les concentrations de metformine peuvent augmenter en cas de co-administration avec Genvoya.	Il est recommandé de surveiller attentivement le patient et d'adapter la posologie de la metformine chez les patients sous Genvoya.
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone (80 - 120 mg)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/ Cobicistat (150 mg 1x/jour)	Méthadone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.
Buprénorphine/Naloxone (16/4 à 24/6 mg)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)	Buprénorphine : ASC : ↑ 35 % C_{min} : ↑ 66 % C_{max} : ↔ Naloxone : ASC : ↓ 28 % C_{max} : ↓ 28 % Cobicistat : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de l'association buprénorphine/naloxone n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Drospirénone/ Éthinylestradiol (dose unique de 3 mg/0,02 mg)/ Cobicistat (150 mg 1x/jour)	Interaction avec Genvoya non étudiée. *Attendue* Drospirénone : ASC : ↑.	Les concentrations plasmatiques de drospirénone peuvent être augmentées lorsqu'elle est co-administrée avec des médicaments contenant du cobicistat. Une surveillance clinique est recommandée en raison du risque potentiel d'hyperkaliémie. La co-administration de Genvoya et d'un contraceptif hormonal doit se faire avec prudence. Le contraceptif hormonal doit contenir au moins 30 µg d'éthinylestradiol, ainsi qu'un progestatif, la drospirénone ou le norgestimate, ou les patientes doivent utiliser une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6). Les effets à long terme d'augmentations importantes de l'exposition à des

Norgestimate (0,180/0,215/0,250 mg 1x/jour)/ Éthinylestradiol (0,025 mg 1x/jour)/Emtricitabine/Ténofovir alafénamide (200/25 mg 1x/jour)[6]	Norelgestromine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Norgestrel : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	progestatifs ne sont pas connus.
Norgestimate (0,180/0,215 mg 1x/jour)/Éthinylestradiol (0,025 mg 1x/jour)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)[4]	Norgestimate : ASC : ↑ 126 % C_{min} : ↑ 167 % C_{max} : ↑ 108 % Éthinylestradiol : ASC : ↓ 25 % C_{min} : ↓ 44 % C_{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine (dose unique de 0,5 mg)/ Cobicistat (plusieurs doses de 150 mg)	Digoxine : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 41 %	Il est recommandé de surveiller les taux de digoxine lorsque la digoxine est associée à Genvoya.
Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne systémique Méxilétine Propafénone	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de ces antiarythmiques peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration avec Genvoya.
ANTIHYPERTENSEURS		
Métoprolol Timolol	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de béta-bloquants peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Une surveillance clinique est recommandée et il peut être nécessaire de diminuer la dose si ces agents sont co-administrés avec Genvoya.
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations d'inhibiteurs calciques peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Une surveillance clinique des effets thérapeutiques et des effets indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec Genvoya.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une diminution de l'exposition à l'elvitégravir et/ou au cobicistat, une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition de résistance.	L'utilisation d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline peut être envisagée.
ANTICOAGULANTS		

Dabigatran	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration avec Genvoya peut augmenter les concentrations plasmatiques du dabigatran avec des effets similaires à ceux observés avec d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp.	La co-administration de Genvoya avec le dabigatran est contre-indiquée.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'AOD, ce qui peut induire un risque hémorragique accru.	La co-administration de l'apixaban, du rivaroxaban ou de l'edoxaban avec Genvoya n'est pas recommandée.
Warfarine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec Genvoya.	Une surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée en cas de co-administration avec Genvoya. La surveillance de l'INR doit être poursuivie pendant les premières semaines suivant l'arrêt du traitement par Genvoya.
ANTIPLAQUETTAIRES		
Clopidogrel	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration de clopidogrel avec le cobicistat devrait diminuer les concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel, ce qui est susceptible de réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	La co-administration de Genvoya avec le clopidogrel n'est pas recommandée.
Prasugrel	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Genvoya ne devrait pas avoir un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques du métabolite actif du prasugrel.	Aucune adaptation de la posologie du prasugrel n'est nécessaire.
BÉTA-AGONISTES INHALÉS		
Salmétérol	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de salmétérol, laquelle est associée à un risque potentiel d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.	L'administration concomitante de salmétérol et de Genvoya n'est pas recommandée.
INHIBITEURS DE LA HMG CoA RÉDUCTASE		
Rosuvastatine (dose unique de 10 mg)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rosuvastatine : ASC : ↑ 38 % C_{min} : NA C_{max} : ↑ 89 %	Les concentrations de rosuvastatine augmentent de façon transitoire lorsqu'elle est co-administrée avec de l'elvitégravir et du cobicistat. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lorsque la rosuvastatine est administrée en association avec Genvoya.
Atorvastatine (dose unique de 10 mg)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)/Emtricitabine (200 mg 1x/jour)/Ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour)	Atorvastatine : ASC : ↑160 % C_{min} : NA C_{max} : ↑132 % Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Les concentrations d'atorvastatine augmentent lorsqu'elle est co-administrée avec de l'elvitégravir et du cobicistat. Commencer par la dose d'atorvastatine la plus faible possible sous étroite surveillance en cas de co-administration avec Genvoya.

Pitavastatine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de pitavastatine peuvent augmenter en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.	Des précautions sont nécessaires lorsque Genvoya est administré en association avec de la pitavastatine.
Pravastatine Fluvastatine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de ces inhibiteurs de la HMG CoA réductase devraient augmenter de façon transitoire en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lorsqu'ils sont administrés en association avec Genvoya.
Lovastatine Simvastatine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée.	La co-administration de Genvoya et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES		
Lomitapide	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Le lomitapide est un médicament dont le métabolisme dépend largement du CYP3A et la co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations de lomitapide et un risque d'élévation importante des transaminases.	La co-administration avec le lomitapide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les inhibiteurs de la PDE-5 sont principalement métabolisés par le CYP3A. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil et de tadalafil qui peut être à l'origine d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5.	La co-administration de Genvoya et de sildénafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée. Il faut être prudent et envisager une diminution de la dose lorsque Genvoya est administré en association avec du tadalafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Pour le traitement du dysfonctionnement érectile, il est recommandé d'utiliser les doses suivantes en cas de co-administration avec Genvoya : une dose unique de sildénafil inférieure ou égale à 25 mg en 48 heures, de vardénafil inférieure ou égale à 2,5 mg en 72 heures ou de tadalafil inférieure ou égale à 10 mg en 72 heures.
ANTIDÉPRESSEURS		
Sertraline (dose unique de 50 mg)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/ Cobicistat (150 mg 1x/jour)/ Emtricitabine (200 mg 1x/jour)/ Ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour)[5]	Elvitégravir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Sertraline : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Les concentrations de sertraline ne sont pas modifiées lors de sa co-administration avec Genvoya. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas de co-administration.
Antidépresseurs tricycliques (ATC) Trazodone Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Escitalopram	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations des antidépresseurs peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Il est recommandé de faire un dosage précis de l'antidépresseur et de surveiller sa réponse.

IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent augmenter en cas de co-administration avec du cobicistat.	Une surveillance thérapeutique est recommandée en cas de co-administration avec Genvoya.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Lorazépam Triazolam Zolpidem	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. Le triazolam est principalement métabolisé par le CYP3A. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament, laquelle peut être associée à un risque d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les concentrations des autres benzodiazépines, y compris le diazépam, peuvent augmenter en cas d'administration avec Genvoya. Compte tenu des voies d'élimination non liées au CYP pour le lorazépam, aucun effet sur les concentrations plasmatiques n'est attendu en cas de co-administration avec Genvoya.	L'administration de triazolam est contre-indiquée chez les patients sous Genvoya (voir rubrique 4.3). Dans le cas d'autres sédatifs/hypnotiques, il peut être nécessaire de réduire la dose et il est recommandé de surveiller leur concentration.
Midazolam par voie orale (dose unique de 2,5 mg)/Ténofovir alafénamide (25 mg 1x/jour) Midazolam administré par voie intraveineuse (dose unique de 1 mg)/ Ténofovir alafénamide (25 mg 1x/jour)	Midazolam : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Le midazolam est principalement métabolisé par le CYP3A. En raison de la présence de cobicistat, la co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament, laquelle peut être associée à un risque d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital.	L'administration de midazolam par voie orale est contre-indiquée chez les patients sous Genvoya (voir rubrique 4.3).
ANTIGOUTTEUX		
Colchicine	Interaction avec les composants de Genvoya non étudiée. La co-administration avec Genvoya peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament.	Il peut être nécessaire de réduire la dose de colchicine. Genvoya ne doit pas être co-administré avec de la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

NA = non applicable
AOD = anticoagulant oral direct
1 Lorsque l'on dispose de données issues d'études d'interactions médicamenteuses.
2 Ces études ont été réalisées avec de l'elvitégravir boosté par le ritonavir.
3 Il s'agit de médicaments appartenant à la même classe pour lesquels des interactions similaires pourraient être attendues/prédites.
4 Cette étude a été menée avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.
5 Cette étude a été menée avec Genvoya.
6 Cette étude a été menée avec l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide.
7 Cette étude a été menée avec du voxilaprévir 100 mg supplémentaire pour atteindre les expositions au voxilaprévir attendues chez les patients atteints de VHC.

Études menées avec d'autres médicaments

Selon les études d'interactions médicamenteuses menées avec Genvoya ou les composants de Genvoya, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est à prévoir entre les composants de Genvoya et les médicaments suivants : entécavir, famciclovir, ribavirine, famotidine et oméprazole.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

L'utilisation de Genvoya doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Grossesse

Aucune étude appropriée et contrôlée n'a été menée avec Genvoya ou ses composants chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de Genvoya chez la femme enceinte. Cependant, un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 issues de grossesse exposée) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'elvitégravir, du cobicistat ou de l'emtricitabine, administrés séparément, sur la fertilité, la gestation, le développement fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Les études effectuées chez l'animal avec le ténofovir alafénamide n'ont mis en évidence aucun effet délétère du ténofovir alafénamide sur la fertilité, la gestation ou le développement fœtal (voir rubrique 5.3).

Il a été montré qu'un traitement par cobicistat et elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse entraîne des expositions plus faibles à l'elvitégravir (voir rubrique 5.2). Les concentrations en cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant. La réduction importante de l'exposition à l'elvitégravir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, un traitement par Genvoya ne doit pas être instauré pendant la grossesse et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Genvoya doit être changé (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si l'elvitégravir, le cobicistat ou le ténofovir alafénamide sont excrétés dans le lait maternel. L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'elvitégravir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Genvoya ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité lors de l'utilisation de Genvoya chez l'homme. Lors des études effectuées chez l'animal, aucun effet de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a été observé sur les indices d'accouplement ou de fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Genvoya peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements par Genvoya.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 de Genvoya et sur les données de sécurité recueillies depuis la commercialisation. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques jusqu'à 144 semaines étaient des nausées (11 %), des diarrhées (7 %) et des céphalées (6 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables figurant dans le tableau 2 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 2 : liste des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	anémie[1]
Affections psychiatriques	
Fréquent :	rêves anormaux
Peu fréquent :	idées suicidaires et tentative de suicide (chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), dépression[2]
Affections du système nerveux	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences
Peu fréquent :	dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	rash
Peu fréquent :	angiœdème[3,4], prurit, urticaire[4]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	fatigue

1 Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Genvoya, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.
2 Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Genvoya, mais il a été identifié lors d'études cliniques avec l'elvitégravir en association avec d'autres antirétroviraux.
3 Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des produits contenant l'emtricitabine.
4 Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des produits contenant du ténofovir alafénamide.

Description de certains effets indésirables particuliers

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Restauration Immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Modifications de la créatinine sérique
Le cobicistat augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Au cours des études cliniques menées avec Genvoya, des augmentations de la créatinine sérique se sont produites pendant les 2 premières semaines du traitement et se sont stabilisées jusqu'à la semaine 144. Chez les patients naïfs de tout traitement, une modification moyenne de 0,04 ± 0,12 mg/dL (3,5 ± 10,6 µmol/L) par rapport à la valeur à l'initiation du traitement a été observée après 144 semaines de traitement. Les augmentations moyennes par rapport aux valeurs à l'initiation du traitement étaient moindres dans le groupe traité par Genvoya que dans le groupe traité par 150 mg d'elvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) à la semaine 144 (différence -0,04 ; $p < 0,001$).

Modifications des paramètres biologiques lipidiques
Dans les études menées chez des patients naïfs de tout traitement, des augmentations par rapport à l'initiation du traitement ont été observées dans les deux groupes de traitement à la semaine 144 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun : le cholestérol total, le cholestérol LDL et HDL direct et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres entre l'initiation du traitement et la semaine 144 a été plus importante dans le groupe traité par Genvoya que dans le groupe traité par E/C/F/TDF ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL et HDL direct et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre cholestérol total et

cholestérol HDL entre l'initiation du traitement et la semaine 144 a été de 0,2 (-0,3 ; 0,7) dans le groupe traité par Genvoya et de 0,1 (-0,4 ; 0,6) dans le groupe traité par E/C/F/TDF (*p* = 0,006 pour la différence entre les groupes de traitement).

Population pédiatrique

La sécurité de Genvoya a été évaluée sur 48 semaines chez des patients adolescents infectés par le VIH-1, âgés de 12 à < 18 ans, pesant ≥ 35 kg (n = 100), chez des enfants âgés de 7 à < 12 ans, pesant **>** 25 kg (n = 52) et chez des enfants âgés de 3 à 9 ans et pesant ≥ 14 à < 25 kg (n = 27). Le profil de sécurité d'emploi observé chez les patients pédiatriques ayant reçu un traitement par Genvoya a été comparable à celui observé chez l'adulte. Après 48 semaines de traitement par Genvoya, des réductions de la DMO de la colonne vertébrale et de l'ensemble du corps à l'exception de la tête ≥ 4% ont été rapportées chez 2,1 % (1/47) et 0 % des adolescents, chez 12,2 % (6/49) et 3,9 % (2/51) des enfants âgés de 7 à < 12 ans, pesant au moins 25 kg, et chez 3,7 % (1/27) et 0 % des enfants âgés d'au moins 3 ans et pesant au moins 14 kg à < 25 kg, respectivement.

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale
La sécurité de Genvoya chez 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement (n = 6), ou virologiquement contrôlés (n = 242) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault [$DFGe_{CG}$] : 30 - 69 mL/min) a été évaluée sur 144 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0112). Le profil de sécurité d'emploi de Genvoya chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.1).

La sécurité de Genvoya a été évaluée pendant 48 semaines dans une étude clinique en ouvert, à bras unique (GS-US-292-1825) chez 55 patients infectés par le VIH–1 virologiquement contrôlés et atteints d'insuffisance rénale terminale ($DFGe_{CG}$ < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique recevant Genvoya (voir rubrique 5.2).

Patients co-infectés par le VIH et le VHB
La sécurité de Genvoya a été évaluée chez 72 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249), jusqu'à la semaine 48, au cours de laquelle les patients sont passés d'un autre traitement antirétroviral (qui comprenait du ténofovir disoproxil pour 69 des 72 patients) à Genvoya. En se basant sur ces données limitées, le profil de sécurité d'emploi de Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 *1210 BRUXELLES*	*Boîte Postale 97* *1000 BRUXELLES* *Madou*

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg/Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicité (voir rubrique 4.8). Le traitement du surdosage de Genvoya repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

Comme l'elvitégravir et le cobicistat sont hautement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils puissent être éliminés de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, cette dernière permettant d'éliminer environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures débutée dans un délai de 1,5 heure après la prise de l'emtricitabine. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR18.

Mécanisme d'action

L'elvitégravir est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*) du VIH-1. L'intégrase est une enzyme codée par le VIH-1 nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'ADN du VIH-1 de s'intégrer dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) du génome hôte, bloquant ainsi la formation du provirus du VIH-1 et la propagation de l'infection virale.

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif de la sous-famille du CYP3A des enzymes du cytochrome P450 (CYP). L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A, comme l'elvitégravir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme CYP3A-dépendant.

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporée dans l'ADN viral via la transcriptase inverse (TI) du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI) et un précurseur phosphonamidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le ténofovir disoproxil pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporé dans l'ADN viral via la TI du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. Le ténofovir a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Activité antivirale *in vitro*

L'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ont présenté une activité antivirale synergique en culture cellulaire. La synergie antivirale a été maintenue pour l'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en présence de cobicistat.

L'activité antivirale de l'elvitégravir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des cellules lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages et des lymphocytes du sang périphérique, avec des valeurs de concentration efficace à 50 % (CE_{50}) comprises entre 0,02 et 1,7 nM. L'elvitégravir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,1 et 1,3 nM) et a montré une activité contre le VIH-2 (CE_{50} de 0,53 nM).

Le cobicistat n'a pas d'activité antivirale contre le VIH-1 détectable et n'a pas d'activité antagoniste sur les effets antiviraux de l'elvitégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir.

L'activité antivirale de l'emtricitabine sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI CCR5 et les CMSP. Les valeurs de CE_{50} pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des CMSP, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Résistance

In vitro
La diminution de la sensibilité à l'elvitégravir est, le plus souvent, associée aux mutations primaires T66I, E92Q et Q148R de l'intégrase. D'autres mutations de l'intégrase ont été observées en culture cellulaire parmi lesquelles : H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q et R263K. Une résistance croisée à l'elvitégravir a été observée sur le VIH-1 comportant les mutations T66A/K, Q148H/K et N155H induites par le raltégravir.

Aucune résistance *in vitro* ne peut être démontrée avec le cobicistat en raison de son manque d'activité antivirale.

Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la TI du VIH-1.

Les isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide expriment une mutation K65R au niveau de la TI du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la TI du VIH-1 a été observée de façon transitoire. Les isolats du VIH-1 porteurs de la mutation K65R présentent une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.

Chez les patients naïfs de traitement
Dans une analyse combinée, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques de VIH-1 issus de patients naïfs de tout traitement antirétroviral ayant reçu Genvoya au cours des études de phase 3 GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 avec des taux d'ARN du VIH-1 ≥ 400 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. Jusqu'à la semaine 144, l'apparition d'une ou plusieurs mutation(s) primaire(s) associée(s) à la résistance à l'elvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide a été observée dans les isolats de VIH-1 de 12 patients sur 22 pour lesquels des données génotypiques obtenues à partir d'isolats prélevés à l'initiation de l'étude et au moment de l'échec thérapeutique du traitement par Genvoya étaient évaluables (12 patients sur 866 [1,4 %]) contre 12 sur 20 des isolats prélevés au moment de l'échec thérapeutique chez les patients du groupe traité par E/C/F/TDF et pour lesquels des données génotypiques étaient évaluables (12 patients sur 867 [1,4 %]). Dans les isolats de VIH-1 issus des 12 patients chez lesquels une résistance est apparue dans le groupe traité par Genvoya, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 11) et K65R/N (n = 2) au niveau de la TI, et T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) et N155H (n = 2) au niveau de l'intégrase. Dans les isolats de VIH-1 issus des 12 patients chez lesquels une résistance est apparue dans le groupe traité par E/C/F/TDF, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) et L210W (n = 1) au niveau de la TI, et E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) et N155H/S (n = 3) au niveau de l'intégrase. La plupart des isolats de VIH-1 issus des patients des deux groupes de traitement ayant développé des mutations associées à une résistance à l'elvitégravir ont également développé des mutations associées à une résistance à la fois à l'emtricitabine et à l'elvitégravir.

Lors des analyses phénotypiques des patients de la population de l'analyse de résistance finale, les isolats de VIH-1 de 7 patients sur 22 (32 %) présentaient une sensibilité réduite à l'elvitégravir dans le groupe traité par Genvoya, contre les isolats de VIH-1 de 7 patients sur 20 (35 %) dans le groupe traité par E/C/F/TDF ; les isolats de VIH-1 de 8 patients (36 %) présentaient une sensibilité réduite à l'emtricitabine dans le groupe traité par Genvoya, contre les isolats de VIH-1 de 7 patients (35 %) dans le groupe traité par E/C/F/TDF. Un patient du groupe traité par Genvoya (1 sur 22 [4,5 %]) et 2 patients du groupe traité par E/C/F/TDF (2 sur 20 [10 %]) ont présenté une sensibilité réduite au ténofovir.

Chez les patients virologiquement contrôlés
Une émergence de résistance du VIH–1 à Genvoya a été observée chez trois patients (M184M/I ; M184I+E92G ; M184V+E92Q) jusqu'à la semaine 96 au cours d'une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé de traitement après un traitement contenant de l'emtricitabine/ténofovir disoproxil et un troisième agent (GS-US-292-0109, n = 959).

Patients co-infectés par le VIH et le VHB
Dans une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés co-infectés par le VIH et par une hépatite chronique B, ayant reçu Genvoya pendant 48 semaines (GS-US-292-1249, n = 72), 2 patients étaient éligibles pour la réalisation d'une analyse de résistance. Chez ces 2 patients, aucune substitution d'acide aminé associée à une résistance aux composants de Genvoya n'a été identifiée dans le VIH-1 ou le VHB.

Résistance croisée chez les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés
Les virus résistants à l'elvitégravir montrent divers degrés de résistance croisée au raltégravir, un INSTI, selon le type et le nombre de mutations. Les virus exprimant les mutations T66I/A conservent leur sensibilité au raltégravir, tandis qu'avec la plupart des autres profils de mutations, la sensibilité au raltégravir a été réduite. Les virus exprimant des mutations associées à une résistance à l'elvitégravir ou au raltégravir conservent leur sensibilité au dolutégravir.

Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée.

Données cliniques

Patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement
Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit Genvoya (n = 866) une fois par jour, soit 150 mg d'elvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) (n = 867) une fois par jour. L'âge moyen était de 36 ans (intervalle : 18 - 76), 85 % étaient de sexe masculin, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Dix-neuf pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5 $\log_{10}$ copies/mL (intervalle : 1,3 - 7,0) et 23 % présentaient des charges virales à l'inclusion > 100 000 copies/mL. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm^3 (intervalle : 0 - 1 360) et 13 % présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm^3.

Genvoya s'est avéré statistiquement supérieur (obtention de < 50 copies d'ARN du VIH-1/mL) par rapport à l'association E/C/F/TDF à la semaine 144. La différence exprimée en pourcentage a été de 4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %). Les résultats combinés du traitement à 48 et à 144 semaines sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : résultats virologiques combinés issus des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 aux semaines 48 et 144[a,b]

	Semaine 48		Semaine 144	
	Genvoya (n = 866)	**E/C/F/TDF (n = 867)**	**Genvoya (n = 866)**	**E/C/F/TDF (n = 867)**
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %	84 %	80 %
Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : -0,7 % à 4,7 %)		4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[c]	4 %	4 %	5 %	4 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144	4 %	6 %	11 %	16 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient[d]	1 %	2 %	1 %	3 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL[e]	2 %	4 %	9 %	11 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traitées par le médicament de l'étude	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le sous-groupe				
Âge < 50 ans ≥ 50 ans	 716/777 (92 %) 84/89 (94 %)	 680/753 (90 %) 104/114 (91 %)	 647/777 (83 %) 82/89 (92 %)	 602/753 (80 %) 92/114 (81 %)
Sexe Masculin Féminin	 674/733 (92 %) 126/133 (95 %)	 673/740 (91 %) 111/127 (87 %)	 616/733 (84 %) 113/133 (85 %)	 603/740 (81 %) 91/127 (72 %)
Origine ethnique Noire Non noire	 197/223 (88 %) 603/643 (94 %)	 177/213 (83 %) 607/654 (93 %)	 168/223 (75 %) 561/643 (87 %)	 152/213 (71 %) 542/654 (83 %)
Charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL > 100 000 copies/mL	 629/670 (94 %) 171/196 (87 %)	 610/672 (91 %) 174/195 (89 %)	 567/670 (85 %) 162/196 (83 %)	 537/672 (80 %) 157/195 (81 %)
Taux de CD4+ à l'inclusion < 200 cellules/mm^3 ≥ 200 cellules/mm^3	 96/112 (86 %) 703/753 (93 %)	 104/117 (89 %) 680/750 (91 %)	 93/112 (83 %) 635/753 (84 %)	 94/117 (80 %) 600/750 (80 %)
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Différence entre les traitements	0,4 % (IC à 95 % : -3,0 % à 3,8 %)		5,4 % (IC à 95 % : 1,5 % à 9,2 %)	

E/C/F/TDF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil
a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclus).
b Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (≤ 100 000 copies/mL, > 100 000 copies/mL et ≤ 400 000 copies/mL, ou > 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (< 50 cellules/µL, 50 - 199 cellules/µL ou ≥ 200 cellules/µL) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).
c Incluait les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.
d Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
e Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

L'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion était de 230 cellules/mm^3 chez les patients traités par Genvoya et de 211 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TDF (p = 0,024) à la semaine 48, et de 326 cellules/mm^3 chez les patients traités par Genvoya et de 305 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TDF (p = 0,06) à la semaine 144.

Patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés
Dans l'étude GS-US-292-0109, l'efficacité et la sécurité du changement de traitement après un traitement par éfavirenz (EFV)/emtricitabine

(FTC)/ténofovir disoproxil, FTC/ténofovir disoproxil plus atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir), ou E/C/F/TDF pour passer sous Genvoya ont été évaluées dans une étude randomisée en ouvert chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) (n = 1 436). Les patients devaient être virologiquement contrôlés et stables (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous le traitement reçu à l'inclusion depuis au moins 6 mois et étaient porteurs d'un VIH-1 exempt de mutations associées à une résistance à l'un des composants de Genvoya avant leur entrée dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour changer de traitement pour Genvoya à l'inclusion (n = 959) ou poursuivre leur traitement antirétroviral initial (n = 477). L'âge moyen des patients était de 41 ans (intervalle : 21 - 77), 89 % étaient de sexe masculin, 67 % étaient blancs et 19 % étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 697 cellules/mm^3 (intervalle : 79 - 1 951). Les patients ont été stratifiés selon le traitement précédent. Lors de la sélection, 42 % des patients recevaient un traitement par FTC/ténofovir disoproxil plus atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir), 32 % des patients recevaient un traitement par E/C/F/TDF et 26 % des patients recevaient un traitement par EFV/FTC/ténofovir disoproxil.

Le passage d'un traitement à base de ténofovir disoproxil à Genvoya a été supérieur au maintien du traitement initial s'agissant de conserver un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL (tableau 4).

Tableau 4 : résultats virologiques de l'étude GS-US-292-0109 aux semaines 48[a] et 96[b]

	Semaine 48		**Semaine 96**	
	Genvoya (n = 959)	**Traitement initial (n = 477)**	**Genvoya (n = 959)**	**Traitement initial (n = 477)**
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	97 %	93 %	93 %	89 %
Différence entre les traitements	4,1 % (IC à 95 % : 1,6 % à 6,7 %, p < 0,001[c])		3,7 % (IC à 95 % : 0,4 % à 7,0 %, p < 0,017[c])	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[d]	1 %	1 %	2 %	2 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48/semaine 96	2 %	6 %	5 %	9 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison d'EI ou du décès du patient[e]	1 %	1 %	1 %	3 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL[f]	1 %	4 %	3 %	6 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le traitement précédent				
EFV/FTC/ténofovir disoproxil	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/ténofovir disoproxil plus atazanavir boosté	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/ténofovir disoproxil	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = éfavirenz ; FTC = emtricitabine ; E/C/F/TDF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil
a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus).
b La fenêtre de la semaine 96 était comprise entre le jour 630 et le jour 713 (inclus).
c La valeur de *p* pour le test de supériorité comparant les pourcentages de succès virologique était issue du test de CMH stratifié selon le traitement précédent (EFV/FTC/ténofovir disoproxil, FTC/ténofovir disoproxil plus atazanavir boosté ou E/C/F/TDF).
d Incluait les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 96 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.
e Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
f Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Patients infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée
Dans l'étude GS-US-292-0112, l'efficacité et la sécurité de Genvoya ont été évaluées dans une étude clinique en ouvert menée chez 242 patients infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFGe_{CG}$: 30 - 69 mL/min). Les patients étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement pour passer sous Genvoya. L'âge moyen était de 58 ans (intervalle : 24 - 82) et 63 patients (26 %) étaient âgés de ≥ 65 ans. Soixante-dix-neuf pour cent étaient de sexe masculin, 63 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 14 % étaient asiatiques. Treize pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. À

l'inclusion, 80 patients (33 %) présentaient un $DFGe_{CG}$ < 50 mL/min et 162 patients présentaient un $DFGe_{CG}$ ≥ 50 mL/min. À l'inclusion, le DFGe médian était de 56 mL/min. La moyenne du taux de CD4+ à l'inclusion était de 664 cellules/mm^3 (intervalle : 126 - 1 813).

À la semaine 144, 83,1 % (197/237 patients) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après être passés sous Genvoya.

Dans l'étude GS-US-292-1825, l'efficacité et la sécurité de Genvoya ont été évaluées. Il s'agissait d'une étude clinique en ouvert à bras unique réalisée chez 55 adultes infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale terminale ($DFGe_{CG}$ < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement pour Genvoya. Les patients étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement.

L'âge moyen était de 48 ans (intervalle : 23-64). Soixante-seize pour cent étaient de sexe masculin, 82 % étaient noirs et 18 % étaient blancs. Quinze pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. La moyenne du taux de CD4+ à l'inclusion était de 545 cellules/mm^3 (intervalle : 205-1 473). À la semaine 48, 81,8 % (45/55 patients) avaient conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour Genvoya. Aucune modification cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques lipidiques mesurés à jeun chez les patients ayant changé de traitement pour Genvoya.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB
Dans l'étude en ouvert GS-US-292-1249, l'efficacité et la sécurité de Genvoya ont été évaluées chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et l'hépatite chronique B. Soixante-neuf des 72 patients ont reçu précédemment un traitement antirétroviral contenant du ténofovir disoproxil. Lors de l'initiation du traitement par Genvoya, les 72 patients étaient virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avec ou sans suppression de l'ADN du VHB et avaient une fonction hépatique compensée. L'âge moyen était de 50 ans (intervalle : 28 - 67), 92 % des patients étaient des hommes, 69 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux moyen de CD4+ était de 636 cellules/mm^3 (intervalle : 263 - 1 498). Quatre-vingt-six pour cent des patients (62/72) avaient une charge virale du VHB contrôlée (ADN du VHB < 29 UI/mL) et 42 % (30/72) étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion.

A la semaine 48, un cas de séroconversion à anticorps anti-HBe a eu lieu chez 1/30 (3,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion. A la semaine 48, trois cas de séroconversion à anticorps anti-HBs ont eu lieu chez 3/70 (4,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBs à l'inclusion.

À la semaine 48, 92 % des patients (66/72) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour Genvoya. La variation moyenne du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de -2 cellules/mm^3. A la semaine 48, 92 % (66/72 patients) avaient un taux d'ADN du VHB < 29 UI/mL en utilisant une analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec. Sur les 62 patients dont la charge virale du VHB était contrôlée à l'inclusion, 59 sont restés virologiquement contrôlés et pour 3 patients des données étaient manquantes. Sur les 10 patients dont la charge virale du VHB n'était pas contrôlée à l'inclusion (ADN du VHB ≥ 29 UI/mL), 7 sont devenus virologiquement contrôlés, 2 ont conservé une charge virale détectable et pour 1 patient des données étaient manquantes.

Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui sont naïfs de traitement.

Modifications des paramètres de la densité minérale osseuse
Lors des études menées chez des patients naïfs de traitement, Genvoya a été associé à de plus faibles réductions de la densité minérale osseuse (DMO), mesurée par analyse DEXA de la hanche (variation moyenne : −0,8 % vs −3,4 %, p < 0,001) et du rachis lombaire (variation moyenne : −0,9 % vs −3,0 %, p < 0,001**)** par rapport à E/C/F/TDF après 144 semaines de traitement.

Des améliorations de la DMO ont été notées au bout de 96 semaines après le passage d'un traitement à base de ténofovir disoproxil à Genvoya en comparaison au maintien du traitement à base de ténofovir disoproxil.

Modifications des paramètres de la fonction rénale
Lors des études menées chez des patients naïfs de traitement, Genvoya a été associé à un impact plus faible sur les paramètres de sécurité rénale (mesurés par le débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault et le ratio protéinurie/créatininurie après 144 semaines de traitement, et par le ratio albuminurie/créatininurie après 96 semaines de traitement) par comparaison avec E/C/F/TDF (voir également rubrique 4.4). Pendant 144 semaines, aucun sujet n'a cessé de prendre Genvoya en raison d'événements indésirables rénaux imputables au traitement alors que l'administration d'E/C/F/TDF a dû être interrompue chez 12 patients (p < 0,001).

Une amélioration du profil de sécurité rénale a été maintenue jusqu'à la semaine 96 chez les patients qui sont passés sous Genvoya par rapport à ceux qui ont poursuivi un traitement à base de ténofovir disoproxil.

Population pédiatrique

Étude GS-US-292-0106
Dans l'étude GS-US-292-0106, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de Genvoya ont été évaluées dans une étude en ouvert menée chez des adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, âgés de 12 à < 18 ans, pesant ≥ 35 kg (n = 50) pour la cohorte 1, chez des enfants virologiquement contrôlés, âgés de 7 à < 12 ans, pesant **>** 25 kg (n = 52) pour la cohorte 2 et chez les enfants virologiquement contrôlés âgés de 3 à 9 ans et pesant ≥ 14 à < 25 kg (n = 27) pour la cohorte 3.

Les patients de la cohorte 1 étaient âgés en moyenne de 15 ans (intervalle : 12 à 17), 44 % étaient de sexe masculin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,6 $\log_{10}$ copies/mL, le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm^3 (intervalle : 95 à 1 110) et le pourcentage médian de CD4+ était de 23 % (intervalle : 7 % à 45 %). Globalement, 22 % présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 à l'inclusion > 100 000 copies/mL.

À la semaine 48, le taux de réponse virologique à Genvoya chez les adolescents infectés par le VIH-1 naïfs de traitement a été similaire aux taux de réponse observés dans les études menées chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. Parmi les patients traités par Genvoya, 92 % (46/50) ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. L'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 224 cellules/mm^3. Trois patients étaient en situation d'échec virologique à la semaine 48 ; aucune résistance virologique au traitement par Genvoya n'a été détectée.

Les patients de la cohorte 2 étaient âgés en moyenne de 10 ans (intervalle : 7 à 11), ils pesaient en moyenne 32 kg (intervalle : 26 à 58) à l'inclusion, 42 % étaient de sexe masculin, 25 % étaient asiatiques et 71 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux médian de CD4+ était de 926 cellules/mm^3 (intervalle : 336 à 1 611) et le pourcentage médian de CD4+ était de 38 % (intervalle : 23 à 51 %).

Après être passés sous Genvoya, 98 % (51/52) des patients de la cohorte 2 sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 48. La variation moyenne du taux de CD4+ et du pourcentage CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de -66 cellules/mm^3 et -0,6 %, respectivement. Un des 52 patients a satisfait aux critères d'inclusion dans la population de l'analyse de résistance jusqu'à la semaine 48 ; aucune

résistance émergente à Genvoya n'a été détectée jusqu'à la semaine 48.

Les patients de la cohorte 3 étaient âgés en moyenne de 6 ans (intervalle : 3 à 9), ils pesaient en moyenne 19 kg (intervalle : 15 à 24) à l'inclusion, 37 % étaient de sexe masculin, 11 % étaient asiatiques et 89 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux médian de CD4+ était de 1 061 cellules/mm^3 (intervalle : 383 à 2 401) et le pourcentage médian de CD4+ était de 37 % (intervalle : 24 à 53 %).

Après être passés sous Genvoya, 96 % (26/27) des patients de la cohorte 3 sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 48. La variation moyenne du taux de CD4+ et du pourcentage CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de -179 cellules/mm^3 et 0,2 %, respectivement. Un patient était en situation d'échec virologique à la semaine 48 ; aucune résistance émergente à Genvoya n'a été détectée jusqu'à la semaine 48.

Étude GS-US-292-1515
Dans l'étude GS-US-292-1515, l'efficacité et la sécurité de Genvoya ont été évaluées dans une étude en ouvert menée chez des adolescents infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés, âgés de 12 à < 18 ans, pesant ≥ 35 kg (n = 50).

Les patients de l'étude avaient un âge médian de 15 ans (intervalle : 12 à 17 ans), 64 % étaient de sexe féminin et 98 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux médian de CD4+ était de 742 cellules/mm^3 (intervalle : 255 à 1 246) et le pourcentage médian de CD4+ était de 34 % (intervalle : 21 % à 53 %).

Après être passés sous Genvoya, 90 % (45/50) des patients sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 48. La variation moyenne du taux de CD4+ et du pourcentage de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de -43 cellules/mm^3 et -0,1 %, respectivement. Cinq patients étaient en situation d'échec virologique jusqu'à la fin de l'étude ; aucune résistance phénotypique ou génotypique au traitement par Genvoya n'a été détectée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale avec de la nourriture chez des patients infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées environ 4 heures après la prise pour l'elvitégravir, 3 heures après la prise pour le cobicistat, 3 heures après la prise pour l'emtricitabine et 1 heure après la prise pour le ténofovir alafénamide. La C_{max}, l'ASC_{tau} et la concentration résiduelle ($C_{rés.}$) moyennes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) chez des patients infectés par le VIH-1 étaient, respectivement, de 1,7 ± 0,39 µg/mL, 23 ± 7,5 µg•h/mL et 0,45 ± 0,26 µg/mL pour l'elvitégravir, avec lequel on obtient un quotient inhibiteur d'environ 10 (rapport $C_{rés.}/CI_{95}$ ajustée sur la liaison protéique pour le VIH-1 de type sauvage). La C_{max}, l'ASC_{tau} et la $C_{rés.}$ moyennes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) correspondantes étaient de 1,1 ± 0,40 µg/mL, 8,3 ± 3,8 µg•h/mL et 0,05 ± 0,13 µg/mL pour le cobicistat ; 1,9 ± 0,5 µg/mL, 13 ± 4,5 µg•h/mL et 0,14 ± 0,25 µg/mL pour l'emtricitabine. La C_{max} et l'ASC_{tau} moyennes à l'état d'équilibre pour le ténofovir alafénamide étaient respectivement de 0,16 ± 0,08 µg/mL et 0,21 ± 0,15 µg•h/mL.

Pour l'elvitégravir, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de 22 % et 36 % quand l'administration était accompagnée d'un repas léger et de 56 % et 91 % quand elle était accompagnée d'un repas riche en graisses, par rapport à son administration à jeun. L'exposition au cobicistat n'a pas été modifiée par un repas léger et, bien que l'on ait observé une légère diminution de la C_{max} (24 %) et de l'ASC (18 %) avec un repas riche en graisses, aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne l'effet booster du cobicistat sur l'elvitégravir. Un repas léger ou riche en graisses n'a pas modifié l'exposition à l'emtricitabine. Par rapport à son administration à jeun, l'administration de Genvoya avec un repas léger (~400 kcal, 20 % de lipides) ou un repas riche en graisses (~800 kcal, 50 % de lipides) n'a pas modifié l'exposition globale au ténofovir alafénamide de façon cliniquement significative (ASC environ 15 % et 18 % plus élevée avec un repas léger ou un repas riche en graisses, respectivement, par comparaison avec l'administration à jeun).

Distribution

L'elvitégravir est lié à 98 - 99 % aux protéines plasmatiques humaines. Dans l'intervalle de concentrations compris entre 1 ng/mL et 1,6 µg/mL, la liaison est indépendante de la concentration du médicament. Le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de 1,37.

Le cobicistat est lié à 97 - 98 % aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de 2.

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02 - 200 µg/mL. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était ~1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique du médicament était ~4,0.

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,01 - 25 µg/mL. La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des études cliniques a été d'environ 80 %.

Biotransformation

L'elvitégravir subit un métabolisme principalement oxydatif via le CYP3A et une glucuroconjugaison secondaire via les enzymes UGT1A1/3. Après administration orale de [^{14}C]-elvitégravir boosté, l'elvitégravir était l'espèce prédominante dans le plasma, représentant ~94 % de la radioactivité circulante. Les métabolites issus de l'hydroxylation aromatique et aliphatique ou de la glucuroconjugaison sont présents à de très faibles taux- présentant une activité antivirale contre le VIH-1 très inférieure - et ne contribuent pas à l'activité antivirale globale de l'elvitégravir.

Le cobicistat est métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et ne subit pas de glucuroconjugaison. Après administration orale de [^{14}C]-cobicistat, 99 % de la radioactivité circulante présente dans le plasma correspondaient au cobicistat sous forme inchangée.

Des études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP humain. Après administration de [^{14}C]-emtricitabine, la dose d'emtricitabine a été totalement retrouvée dans les urines (~86 %) et les fèces (~14 %). Treize pour cent de la dose ont été retrouvés dans les

urines sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les CMSP (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Par comparaison avec une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) contenue dans l'association E/C/F/TDF, les études cliniques menées chez l'homme ont montré qu'une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide contenue dans Genvoya aboutit à des concentrations de ténofovir diphosphate plus de 4 fois supérieures dans les CMSP et des concentrations de ténofovir plus de 90 % inférieures dans le plasma.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [^{14}C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite.

Élimination

Après administration orale de [^{14}C]-elvitégravir/ritonavir, 94,8 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces, ce qui correspond à l'excrétion hépatobiliaire de l'elvitégravir, et 6,7 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale médiane de l'elvitégravir après l'administration de l'association E/C/F/TDF est d'environ 12,9 heures.

Après administration orale de [^{14}C]-cobicistat, 86 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 8,2 %, dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du cobicistat après l'administration de l'association E/C/F/TDF est d'environ 3,5 heures et les expositions associées au cobicistat donnent une $C_{rés.}$ d'elvitégravir environ 10 fois supérieure à la CI_{95} ajustée sur la liaison protéique pour le VIH-1 de type sauvage.

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide intact est une voie mineure, moins de 1 % de la dose étant éliminée dans les urines. Le ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. La demi-vie plasmatique médiane du ténofovir alafénamide et du ténofovir est respectivement de 0,51 et 32,37 heure(s). Le ténofovir est éliminé de l'organisme par les reins à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge, sexe et origine ethnique
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée au sexe ou à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté par le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide.

L'exposition à l'elvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine, au ténofovir et au ténofovir alafénamide atteinte chez 24 patients adolescents âgés de 12 à < 18 ans ayant reçu Genvoya dans l'étude GS-US-292-0106 a été similaire à l'exposition atteinte chez les adultes naïfs de traitement après l'administration de Genvoya (tableau 5).

Tableau 5 : pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine, du ténofovir et du ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes naïfs de traitement antirétroviral

	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans, ≥ 35 kg					**Adultes**				
	Genvoya					**Genvoya**				
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[b]	TFV[b]	EVG[e]	COBI[e]	FTC[e]	TAF[f]	TFV[f]
ASC_{tau} (ng•h/mL)	23 840,1 (25,5)	8 240,8 (36,1)[b]	14 424,4 (23,9)	242,8[c] (57,8)	275,8 (18,4)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	2 229,6 (19,2)	1 202,4 (35,0)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0)[d]	102,4 (38,9)[b]	NA	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

EVG = elvitégravir ; COBI = cobicistat ; FTC = emtricitabine ; TAF = fumarate de ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir
NA = sans objet
Les données sont présentées sous forme de moyenne (%CV).
a n = 24 adolescents
b n = 23 adolescents
c $ASC_{dernier}$
d n = 15 adolescents
e n = 19 adultes

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

L'exposition moyenne à l'elvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine, au ténofovir et au ténofovir alafénamide atteinte chez les enfants âgés de 8 à < 12 ans (> 25 kg ; n = 23) ayant reçu Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg dans l'étude GS-US-292-0106 a été supérieure (20 à 80 %) à l'exposition moyenne atteinte chez les adultes (tableau 6).

Tableau 6 : pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine, du ténofovir et du ténofovir alafénamide chez les enfants (âgés de 8 à < 12 ans et pesant > 25 kg) et les adultes virologiquement contrôlés

	Enfants âgés de 8 à < 12 ans, > 25 kg					**Adultes**				
	Genvoya					**Genvoya**				
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[a]	TFV[a]	EVG[e]	COBI[e]	FTC[e]	TAF[f]	TFV[f]
ASC_{tau} (ng•h/mL)	33 813,9 (57,8)[b]	15 890,7 (51,7)[c]	20 629,2 (18,9)[b]	332,9[d] (44,8)	440,2 (20,9)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	3 055,2 (38,7)	2 079,4 (46,7)	3 397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	NA	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

EVG = elvitégravir ; COBI = cobicistat ; FTC = emtricitabine ; TAF = fumarate de ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir
NA = sans objet
Les données sont présentées sous forme de moyenne (%CV).
a n = 23 enfants
b n = 22 enfants
c n = 20 enfants
d $ASC_{dernier}$
e n = 19 adultes
f n = 539 adultes (TAF) ou 841 adultes (TFV)

L'exposition moyenne à l'elvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine, au ténofovir et au ténofovir alafénamide atteinte chez les enfants âgés de ≥ 2 ans (≥ 14 à **<** 25 kg ; n = 27) ayant reçu Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg dans l'étude GS-US-292-0106 a été généralement supérieure (moins de 2 fois) à l'exposition moyenne atteinte chez les adultes ayant reçu la dose de Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (tableau 7).

Tableau 7 : pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine, du ténofovir et du ténofovir alafénamide chez les enfants (âgés de ≥ 2 ans et pesant ≥ 14 à < 25 kg) et les adultes virologiquement contrôlés

	Enfants âgés de ≥ 2 ans, ≥ 14 à < 25 kg					**Adultes**				
	Genvoya					**Genvoya**				
	EVG[a]	COBI[a]	FTC[a]	TAF[a]	TFV[a]	EVG[g]	COBI[g]	FTC[g]	TAF[h]	TFV[h]
ASC_{tau} (ng•h/mL)	33 245,6 (46,6)[b]	14 485,2 (49,5)[d]	19 468,1 (28,9)	327,8[f] (59,5)	334,9 (22,9)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	3 297,2 (52,2)	1 525,5 (51,7)	3 007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	277,5 (80,5)[c]	23,0 (100,2)[e]	82,5 (32,1)	N/A	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitégravir ; COBI = cobicistat ; FTC = emtricitabine ; TAF = fumarate de ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir
NA = sans objet
Les données sont présentées sous forme de moyenne (%CV).
a n = 27 enfants
b n = 24 enfants
c n = 22 enfants
d n = 21 enfants
e n = 18 enfants
f $ASC_{dernier}$

g n = 19 adultes
h n = 539 adultes (TAF) ou 841 adultes (TFV)

Insuffisance rénale
Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat, du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min) dans les études de phase I sur l'elvitégravir boosté par le cobicistat ou sur le ténofovir alafénamide, respectivement. Dans une étude distincte de phase I sur l'emtricitabine en monothérapie, l'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée < 30 mL/min) (33,7 µg•h/mL) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (11,8 µg•h/mL). La sécurité de Genvoya n'a pas été établie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min).

Dans l'étude GS-US-292-1825, les expositions à l'emtricitabine et au ténofovir chez 12 patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique ayant reçu Genvoya ont été significativement plus élevées que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en matière de pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat ou du ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique comparativement à ceux présentant une fonction rénale normale. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique recevant Genvoya (voir rubrique 4.8).

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur l'elvitégravir, le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) non placés sous hémodialyse chronique. La sécurité de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide n'a pas été établie chez ces patients.

Insuffisance hépatique
L'elvitégravir et le cobicistat sont, tous les deux, principalement métabolisés et éliminés par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté par le cobicistat a été menée chez des patients non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a pas été étudié.

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales du ténofovir alafénamide et du ténofovir sont inférieures à celles observées chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Après prise en compte de la fixation protéique, les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide non liées (libres) sont similaires en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de fonction hépatique normale.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C
Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'ont pas été complètement évalués chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Des données limitées issues de l'analyse pharmacocinétique de population (n = 24) ont indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir boosté.

Grossesse et post-partum
Les résultats d'une étude prospective (IMPAACT P1026s) ont montré qu'un traitement à base de cobicistat et d'elvitégravir pendant la grossesse entraîne une exposition plus faible à l'elvitégravir et au cobicistat (tableau 8).

Tableau 8 : modifications des paramètres pharmacocinétiques dans l'étude IMPAACT P1026s pour l'elvitégravir et le cobicistat chez les femmes prenant un traitement à base de cobicistat et d'elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse en comparaison avec les données post-partum appariées

Comparaison avec les données post-partum appariées, n	**% moyen de modification des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir[a]**			**% moyen de modification des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat[a]**		
	ASC_{24}	C_{max}	C_{24}	ASC_{24}	C_{max}	C_{24}
2T/PP, n = 14	↓ 24 %[b]	↓ 8 %	↓ 81 %[b]	↓ 44 %[b]	↓ 28 %[b]	↓ 60 %[b]
3T/PP, n = 24	↓ 44 %[b]	↓ 28 %[b]	↓ 89 %[b]	↓ 59 %[b]	↓ 38 %[b]	↓ 76 %[b]

2T = deuxième trimestre ; 3T = troisième trimestre ; PP =post-partum
a comparaisons appariées
b P < 0,10 en comparaison avec la période post-partum

5.3 Données de sécurité préclinique

L'elvitégravir a donné des résultats négatifs lors d'un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames) et des résultats négatifs lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez le rat à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg. Au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro*, l'elvitégravir a donné des résultats négatifs en présence d'un système d'activation métabolique. On a cependant observé une réponse équivoque en l'absence d'activation.

Le cobicistat n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles. Des études *ex vivo* menées chez le lapin et des études *in vivo* menées chez le chien suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT et qu'il peut prolonger légèrement l'intervalle PR et provoquer une réduction de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations supérieures à au moins 11 fois l'exposition obtenue chez l'homme pour la dose quotidienne recommandée de 150 mg. Dans une étude clinique menée chez 35 volontaires sains, les échocardiogrammes effectués à l'inclusion et après la prise de 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant au moins 15 jours n'indiquaient aucune modification cliniquement significative de la fonction ventriculaire gauche.

Les études portant sur la toxicité du cobicistat sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement, de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et les paramètres fœtaux. Cependant, à la dose de 125 mg/kg/jour, une augmentation des pertes post-implantation et une réduction des poids des fœtus ont été observées chez le rat. Elles étaient associées à une réduction significative du poids des mères.

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'elvitégravir, le cobicistat et l'emtricitabine ont tous montré un potentiel carcinogène faible chez la souris et le rat.

Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la densité minérale osseuse chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration de Genvoya. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration de Genvoya.

Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le ténofovir disoproxil, les études de carcinogénicité et une étude péri- et post-natale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et post-natales à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Lactose (sous forme monohydratée)
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Dioxyde de silice (E551)
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Polyéthylène glycol (E1521)
Talc (E553B)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque aluminique d'indigotine (E132) (uniquement pour les comprimés de Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)
Oxyde de fer noir (E172) (uniquement pour les comprimés de Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec bouchon de sécurité enfant à vis en polypropylène, recouvert d'un revêtement en aluminium activé par induction. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice et un tampon de polyester.

Les conditionnements suivants sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2015
Date du dernier renouvellement : 17 septembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2022

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.