

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrGENVOYA^{MD}

elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir alafénamide

Comprimés à 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg*, pour administration orale

* sous forme de 11,2 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Agent antirétroviral

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 7K2

www.gilead.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 250387

Date d'approbation initiale :
27 novembre 2015

Date de révision :
6 août 2021

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2020-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2020-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.5 Autres	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (moins de 1 %)	16
8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques, et autres données quantitatives	17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1 Interactions médicamenteuses graves	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21

9.3	Interactions médicament-comportement	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment	38
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	38
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	38
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	38
10.1	Mode d'action	38
10.2	Pharmacodynamie	39
10.3	Pharmacocinétique	40
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	46
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	46
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		47
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	47
14	ESSAIS CLINIQUES	50
14.1	Essais cliniques, par indication	50
	Infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance aux composants individuels de GENVOYA	50
15	MICROBIOLOGIE.....	71
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	75
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		79

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

GENVOYA (150 mg d'élvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide) est indiqué comme traitement complet contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes et pédiatriques pesant \geq 25 kg qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance aux composants individuels de GENVOYA.

1.1 Enfants

Enfants (pesant 25 kg et plus) : Les profils d'innocuité et d'efficacité de GENVOYA chez les enfants pesant 25 kg et plus sont basés sur des données recueillies lors d'une étude clinique ouverte (voir les sections **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Enfants (pesant moins de 25 kg) : Santé Canada, ne disposant d'aucune donnée pour cette population, n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants pesant moins de 25 kg.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : On n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou l'efficacité entre les patients âgés et les adultes de moins de 65 ans (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

2 CONTRE-INDICATIONS

GENVOYA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

L'administration concomitante des médicaments figurant dans le Tableau 1 ci-après est contre-indiquée, car elle pourrait entraîner des événements graves ou mettant la vie en danger, ou une perte de réponse virologique et une résistance possible à GENVOYA. Voir également la section **9.4 Interactions médicament-médicament**.

Tableau 1. Médicaments contre-indiqués en association avec GENVOYA

Catégorie de médicament	Médicaments de cette catégorie qui sont contre-indiqués en association avec GENVOYA	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques	alfuzosine	Potentiel d'augmentation des concentrations d'alfuzosine, ce qui peut entraîner une hypotension.
Anticonvulsivants	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	La carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne sont de puissants inducteurs du métabolisme du CYP450 et peuvent entraîner une diminution significative de la concentration plasmatique d'élvitégravir, de cobicistat et de ténofovir

Catégorie de médicament	Médicaments de cette catégorie qui sont contre-indiqués en association avec GENVOYA	Commentaire clinique
		alafénamide. Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de GENVOYA.
Antihistaminiques	astémizole*, terféndine*	Potentiel de réactions graves ou mettant la vie en danger, comme les arythmies cardiaques.
Antimycobactériens	rifampine	La rifampine est un puissant inducteur du métabolisme du CYP450 et peut entraîner une diminution significative de la concentration plasmatique d'élvitagravir, de cobicistat et de ténofovir alafénamide. Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de GENVOYA.
Benzodiazépines	midazolam* administré par voie orale, triazolam	Le triazolam et le midazolam administré par voie orale sont largement métabolisés par le CYP3A4. L'administration concomitante de triazolam ou de midazolam administré par voie orale et de GENVOYA peut entraîner d'importantes augmentations de la concentration de ces benzodiazépines. Il existe un potentiel d'événements graves ou mettant la vie en danger, comme une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.
Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques	salmétérol	L'administration concomitante de salmétérol et de GENVOYA peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, y compris l'allongement de l'intervalle QT, les palpitations et la tachycardie sinusale.
Anticoagulants oraux directs	apixaban, rivaroxaban	L'apixaban et le rivaroxaban sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et transportés par la P-gp. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban ou du rivaroxaban, associée à une hausse du risque d'hémorragie.
Dérivés ergoliniques	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine*	Potentiel d'événements graves ou mettant la vie en danger, comme la toxicité aiguë de l'ergot, caractérisée par un vasospasme périphérique et une ischémie des extrémités et d'autres tissus.
Agents de motilité gastro-intestinale	cisapride*	Potentiel d'événements graves ou mettant la vie en danger, comme les arythmies cardiaques.
Produits à base d'herbes médicinales	millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	L'administration concomitante de produits à base de millepertuis et de GENVOYA peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'élvitagravir, de cobicistat et de ténofovir alafénamide. Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine	Potentiel de réactions graves comme la myopathie, y compris la rhabdomyolyse.
Inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides	lomitapide	Potentiel d'augmentation des concentrations de lomitapide, ce qui peut entraîner une hausse marquée des transaminases.

Catégorie de médicament	Médicaments de cette catégorie qui sont contre-indiqués en association avec GENVOYA	Commentaire clinique
Neuroleptiques	lurasidone pimozide	Risque potentiel de réactions graves ou constituant un danger de mort. Potentiel d'événements graves ou mettant la vie en danger, comme les arythmies cardiaques.
Inhibiteurs de la PDE-5	sildénafil†	On n'a pas établi de dose de sildénafil (REVATIO ^{MD}) efficace et sans danger prise pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en association avec GENVOYA. Il existe un potentiel accru d'effets indésirables associés au sildénafil (qui comprennent les troubles de la vue, l'hypotension, le priapisme et la syncope).

* N'est pas commercialisé au Canada.

† Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**

GENVOYA n'est pas homologué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB); l'innocuité et l'efficacité de GENVOYA n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VIH-1 et par le VHB. L'arrêt du traitement par GENVOYA chez les patients co-infectés par le VIH-1 et par le VHB peut être associé à de graves exacerbations aiguës de l'hépatite, en raison de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide entrant dans la composition de GENVOYA. Il faut surveiller étroitement la fonction hépatique au moyen d'un suivi clinique et d'un suivi de laboratoire pendant plusieurs mois au moins chez les patients co-infectés par le VIH-1 et par le VHB qui cessent de prendre GENVOYA. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B peut être justifiée (voir la section **7.1 Populations particulières**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

GENVOYA se présente sous forme d'un comprimé (contenant 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide) pris par voie orale une fois par jour avec de la nourriture.

Réalisation d'analyses avant et pendant le traitement avec GENVOYA

Avant ou pendant l'instauration du traitement avec GENVOYA, il convient de faire subir un test de dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) aux patients.

Avant ou pendant l'instauration du traitement avec GENVOYA et pendant le traitement avec GENVOYA, il convient d'évaluer le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatinine estimative (CICr), la glycosurie et la protéinurie chez tous les patients lorsque cela est cliniquement justifié. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, il convient aussi d'évaluer le taux de phosphore sérique (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Patients adultes et pédiatriques pesant 25 kg et plus

La dose recommandée de GENVOYA est d'un comprimé par jour.

Enfants (pesant moins de 25 kg)

Santé Canada, ne disposant d'aucune donnée pour cette population, n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants pesant moins de 25 kg.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. On n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou l'efficacité entre les patients âgés et les adultes de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique de GENVOYA n'est nécessaire chez les patients adultes dont la CICr estimative est ≥ 30 mL/minute ou chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (CICr estimative < 15 mL/minute) qui sont traités de façon chronique par hémodialyse. Il faut administrer GENVOYA après les séances de traitement par hémodialyse, les jours où elles ont lieu.

L'administration de GENVOYA n'est pas recommandée chez les patients dont la CICr estimative est ≥ 15 mL/minute ou < 30 mL/minute et chez ceux dont la CICr estimative est < 15 mL/minute et qui ne sont pas traités de façon chronique par hémodialyse, étant donné que l'innocuité de GENVOYA n'a pas été prouvée dans ces populations.

On ne dispose d'aucune donnée permettant de formuler une recommandation posologique chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune modification posologique de GENVOYA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). On n'a pas étudié GENVOYA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh); par conséquent, l'utilisation de GENVOYA n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

4.4 Administration

La posologie recommandée de GENVOYA est d'un comprimé (contenant 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide) à prendre par voie orale, une fois par jour, avec de la nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de GENVOYA et qu'il s'est écoulé moins de 18 heures depuis l'heure à laquelle il la prend généralement, le patient doit prendre GENVOYA avec de la nourriture dès que possible, puis prendre la dose suivante de GENVOYA à l'heure habituelle.

Si un patient oublie de prendre une dose de GENVOYA et qu'il s'est écoulé plus de 18 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais reprendre le rythme habituel.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut surveiller le patient afin de détecter tout signe de toxicité. Le traitement d'un surdosage de GENVOYA consiste en mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Elvitégravir

L'expérience clinique est limitée aux doses supérieures à la dose thérapeutique d'elvitégravir dans GENVOYA. Dans une étude, on a administré une dose de rappel d'elvitégravir équivalente à 2 fois la dose thérapeutique de 150 mg une fois par jour pendant 10 jours à 42 sujets en bonne santé. On n'a signalé aucun effet indésirable grave. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées. Comme l'elvitégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Cobicistat

L'expérience clinique est limitée aux doses supérieures à la dose thérapeutique de cobicistat dans GENVOYA. Dans deux études, on a administré une dose unique de cobicistat de 400 mg (2,7 fois la dose présente dans GENVOYA) à 60 sujets en bonne santé au total. On n'a signalé aucun effet indésirable grave. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées. Comme le cobicistat est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Emtricitabine

L'expérience clinique est limitée aux doses supérieures à la dose thérapeutique d'emtricitabine dans GENVOYA. Dans une étude de pharmacologie clinique, on a administré des doses uniques d'emtricitabine de 1 200 mg (6 fois la dose contenue dans GENVOYA) à 11 sujets. On n'a signalé aucun effet indésirable grave. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées.

L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, qui supprime environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures commençant 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine.

On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

Ténofovir alafénamide

L'expérience clinique aux doses supérieures à la dose thérapeutique de ténofovir alafénamide dans GENVOYA est limitée. On a administré une dose unique suprathérapeutique de 125 mg de ténofovir alafénamide à 48 sujets en bonne santé. On n'a signalé aucun effet indésirable grave. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées. Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 150 mg d'elvitégravir/ 150 mg de cobicistat/ 200 mg d'emtricitabine/ 10 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de 11,2 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide)	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dodécyl sulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, silice et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, de la laque d'aluminium carmin d'indigo, de l'oxyde de fer jaune, du polyéthylèneglycol et du talc.

Les comprimés GENVOYA sont verts, en forme de gélule, et recouverts d'une pellicule portant la marque « GSI » d'un côté et « 510 » de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés et un déshydratant de gel de silice, et est muni d'une fermeture de sécurité-enfant.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

Généralités

GENVOYA est une association à dose fixe d'elvitégravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

Il ne faut pas l'administrer en concomitance avec d'autres produits antirétroviraux, y compris avec des produits qui contiennent de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide (ATRIPLA^{MD}, BIKTARVY^{MD}, COMPLERA^{MD}, DESCOVY^{MD}, EMTRIVA^{MD}, ODEFSEY^{MD}, Prezcobi**x^{MD}, STRIBILD^{MD}, Symtuza^{MD}, TRUVADA^{MD}, TYBOST^{MD}, VEMLIDY^{MD}); ou avec des produits qui contiennent de la lamivudine ou du fumarate de ténofovir disoproxil (3TC^{MD}, ATRIPLA, Combivir^{MD}, COMPLERA, Delstrigo^{MD}, Dovato^{MD}, Kivexa^{MD}, STRIBILD, Trumeq^{MD}, Trizivir^{MD}, TRUVADA, VIREAD^{MD}). Il ne faut pas administrer GENVOYA en concomitance avec du ritonavir ou des produits ou des traitements qui en contiennent (Kaletra^{MD}, Norvir^{MD}), en raison des effets similaires du cobicistat et du ritonavir sur le cytochrome P450 (CYP3A). Il ne faut pas administrer GENVOYA en association avec l'adéfovir dipivoxil (HEPSE**R**A^{MD}).**

Il existe un risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique imputable aux interactions médicamenteuses avec les substrats ou inducteurs du CYP3A :

L'administration concomitante de GENVOYA et de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut causer des événements graves ou mettant la vie en danger. L'administration concomitante de GENVOYA et de médicaments dont le ou les métabolites actifs sont formés par le CYP3A peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites actifs, ce qui peut causer une perte de l'effet thérapeutique du médicament administré en association. Les médicaments qui sont des inducteurs de l'activité du CYP3A peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, ce qui peut causer une perte de l'effet thérapeutique de GENVOYA et l'apparition d'une résistance (voir les sections **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut informer le patient que des étourdissements ont été rapportés au cours du traitement avec GENVOYA. Le patient doit également être avisé de ne pas conduire une automobile ou faire fonctionner des machines s'il se sent étourdi, somnolent, ou encore s'il a de la difficulté à se concentrer.

Endocrinien/métabolisme

Lipides sériques et glycémie

Il peut y avoir une augmentation du taux de lipides sériques et de la glycémie pendant un traitement antirétroviral (TAR). Une maîtrise de la maladie et un changement de mode de vie peuvent également se révéler des facteurs importants. Il faut envisager la détermination du taux de lipides sériques et de la glycémie. Les anomalies lipidiques et les élévations du glucose sanguin doivent être prises en charge lorsque cela est justifié sur le plan clinique.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique ou l'innocuité concernant l'utilisation de GENVOYA chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer GENVOYA aux patients atteints d'une insuffisance hépatique grave.

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de GENVOYA chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique qui sont traités par des antirétroviraux courent un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement mortels (voir la section **7.1 Populations particulières**).

Pancréatite

La prudence est de mise lors de l'utilisation de GENVOYA chez les patients qui présentent des antécédents de pancréatite ou des facteurs de risque de la pancréatite. Des cas de pancréatite

se sont produits au cours de l'utilisation d'analogues nucléosidiques. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui présentent une pancréatite présumée.

Acidose lactique/hépatomégalie grave accompagnée de stéatose

On a signalé une acidose lactique et une hépatomégalie grave accompagnée de stéatose, y compris des cas mortels, à la suite de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, notamment l'emtricitabine, un composant de GENVOYA, le fumarate de ténofovir disoproxil, un autre promédicament du ténofovir, et ce, tant en monothérapie qu'en association avec d'autres antirétroviraux. Il faut interrompre le traitement par GENVOYA chez les patients qui présentent des signes cliniques ou des résultats de laboratoire qui laissent entendre une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée du taux de transaminases).

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

On a signalé un syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire chez les patients traités par une association d'antirétroviraux, y compris l'emtricitabine, un composant de GENVOYA. Au cours de la phase initiale du traitement par l'association d'antirétroviraux, les patients dont le système immunitaire réagit peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections indolores ou opportunistes résiduelles (comme l'infection par le complexe *Mycobacterium avium* [CMA], l'infection par le cytomégalovirus [CMV], la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPJ] ou la tuberculose [TB]), qui peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

On a également signalé l'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Graves, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré et l'hépatite auto-immune) dans le cadre du syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire; toutefois, le temps écoulé jusqu'à l'apparition est plus variable, et la maladie peut se déclarer de nombreux mois après l'instauration du traitement.

Musculo-squelettique

Effets sur les os

Une association a été observée entre l'utilisation du ténofovir alafénamide et le ténofovir et la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) dans le cadre d'études toxicologiques chez les animaux et des essais cliniques chez l'humain. Dans l'analyse regroupée de deux études cliniques de phase III chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement par les antirétroviraux, le pourcentage de patients traités avec GENVOYA présentant une diminution de plus de 3 % de la DMO mesurée au début de l'étude pour la hanche et la colonne vertébrale à la semaine 48 était respectivement de 17 % et de 27 %, de 23 % et de 26 %, à la semaine 96, puis de 28 % et de 30 %, à la semaine 144 (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

On ignore les effets des variations de la DMO associés au ténofovir alafénamide sur la santé des os à long terme et le risque de fracture.

Rénal

Même si le cobicistat peut causer de modestes augmentations de la créatinine sérique et de modestes diminutions de la ClCr estimative sans affecter la fonction glomérulaire rénale (voir la section **8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques, et autres données quantitatives**, il faut surveiller étroitement l'innocuité rénale chez les patients qui présentent une augmentation confirmée de la créatinine sérique supérieure à 0,4 mg par dL (35,36 µmol/L) par rapport au début de l'étude, et notamment mesurer le phosphore sérique ainsi que le glucose et les protéines dans l'urine (voir la section **4.1 Considérations posologiques**).

On a signalé des cas d'insuffisance rénale, notamment d'insuffisance rénale aiguë et du syndrome de Fanconi (une atteinte de la fonction tubulaire rénale présentant une hypophosphatémie sévère), lors de l'utilisation de promédicaments du ténofovir tant dans le cadre d'études toxicologiques chez les animaux que d'essais cliniques chez l'humain. Par contre, dans les essais cliniques avec le GENVOYA, aucun cas de syndrome de Fanconi ou de trouble de la fonction tubulaire proximale n'a été signalé.

Les patients prenant des promédicaments du ténofovir atteints d'insuffisance rénale ainsi que ceux prenant des agents néphrotoxiques, notamment des médicaments non stéroïdiens anti-inflammatoires ont un risque accru de présenter des effets indésirables en lien avec la fonction rénale.

L'administration de GENVOYA n'est pas recommandée chez les patients dont la ClCr estimative est ≥ 15 mL/minute ou < 30 mL/minute ni chez les patients dont la ClCr estimative est < 15 mL/minute et qui ne sont pas traités de façon chronique par hémodialyse.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'instauration systématique d'un traitement par GENVOYA chez les femmes pendant la grossesse. Il ne faut pas administrer GENVOYA aux femmes enceintes, à moins que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus et la mère. On a noté une exposition plus faible à l'elvitégavir et au cobicistat pendant la grossesse qu'après l'accouchement. Il convient de surveiller la charge virale de près pendant la grossesse si GENVOYA continue d'être administré.

Dans l'étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, l'administration de ténofovir alafénamide était associée à une réduction du poids corporel du fœtus et à un taux d'ossification retardé ≥ 100 mg/kg. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur le développement embryo-fœtal était de 25 mg/kg (environ 10 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC).

Dans l'étude sur la toxicité embryo-fœtale chez la lapine gravide, l'administration de ténofovir alafénamide a entraîné une augmentation significative du nombre de portées présentant des anomalies externes et viscérales mineures à une dose de 100 mg/kg (environ 90 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). La DSENO sur le développement embryo-fœtal était de 30 mg/kg/jour (environ 17 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC).

Dans l'étude sur le développement périnatal et postnatal, l'administration à des rates gravides de fumarate de ténofovir disoproxil, un autre promédicament du ténofovir, a entraîné une

augmentation de la mortalité périnatale et postnatale des rats, une réduction de la survie des rats, une réduction du poids corporel des rats, une réduction de la survie de la génération F1, une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire de la génération F1 et une maturation sexuelle retardée de la génération F1 à des doses ≥ 400 mg/kg (environ 90 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). La DSENO pour ces effets était de 150 mg/kg/jour (environ 25 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). On considère que ces résultats sont pertinents pour le ténofovir alafénamide.

Registre des grossesses sous antirétroviraux : on a établi un registre des femmes enceintes sous antirétroviraux afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes exposées à un TAR, y compris GENVOYA. Nous encourageons les professionnels de la santé à y inscrire les patientes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1 800 258-4263

Télécopieur : 1 800 800-1052

7.1.2 Allaitement

Les mères infectées par le VIH-1 doivent éviter d'allaiter leur nourrisson afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH. Des études chez le rat ont montré que l'élvitégravir, le cobicistat et le ténofovir sont sécrétés dans le lait. On ignore si l'élvitégravir, le cobicistat ou le ténofovir alafénamide sont sécrétés dans le lait humain.

Chez l'homme, des échantillons de lait maternel obtenus auprès de cinq mères infectées par le VIH-1 montrent que l'emtricitabine est sécrétée dans le lait humain à des concentrations néonatales estimatives 3 à 12 fois supérieures à la CI_{50} , mais 3 à 12 fois inférieures à la C_{min} obtenue à la suite de l'administration d'emtricitabine par voie orale. Les nourrissons allaités dont la mère reçoit un traitement par l'emtricitabine peuvent risquer de développer une résistance virale à l'emtricitabine. Les autres risques associés à l'emtricitabine chez ces mêmes nourrissons ne sont pas connus.

On ne connaît pas les risques associés au ténofovir, y compris celui de présenter une résistance virale au ténofovir, chez les nourrissons allaités dont les mères sont traitées par le ténofovir alafénamide.

Étant donné le potentiel de transmission du VIH et le potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons nourris au sein, **il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leur nourrisson si elles reçoivent GENVOYA.**

7.1.3 Enfants

Enfants (pesant moins de 25 kg) : Santé Canada, ne disposant d'aucune donnée pour cette population, n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants pesant moins de 25 kg.

7.1.5 Autres

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de GENVOYA chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Il est recommandé qu'avant la mise sous traitement antirétroviral, tous les patients atteints du VIH-1 soient testés pour le VHB avant ou au moment d'instaurer le TAR.

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (associées à une décompensation hépatique et à une insuffisance hépatique chez certains patients) peuvent se produire chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 après l'arrêt de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, deux composants de GENVOYA.

Il faut surveiller étroitement la fonction hépatique au moyen d'un suivi clinique et d'un suivi de laboratoire pendant plusieurs mois au moins chez les patients qui cessent de prendre GENVOYA et qui sont co-infectés par le VIH-1 et par le VHB. Le cas échéant, le début d'un traitement anti-hépatite B peut être justifié. Chez les patients qui présentent une hépatopathie au stade avancé ou une cirrhose, l'exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement peut entraîner une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. Par conséquent, chez ces patients, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement sans instaurer un traitement de rechange contre l'hépatite B.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament suivants sont abordés dans d'autres sections de la monographie du produit :

- exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (voir la section **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**);
- syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- acidose lactique/hépatomégalie grave accompagnée de stéatose (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Essais cliniques chez les adultes n'ayant jamais reçu de traitement

L'évaluation de l'innocuité de GENVOYA est basée sur les données regroupées aux semaines 48, 96 et 144 provenant de 1 733 patients ayant participé à deux essais cliniques comparatifs, l'étude GS-US-292-0104 (étude 104) et l'étude GS-US-292-0111 (étude 111), portant sur des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Au total, 866 patients ont reçu GENVOYA une fois par jour.

La proportion des patients qui ont arrêté le traitement par GENVOYA ou par STRIBILD en raison des effets indésirables, quelle que soit leur gravité, était respectivement de 0,9 % et de 1,5 % à la semaine 48 et de 1,3 % et de 3,3 % à la semaine 144. Le Tableau 3 illustre la fréquence des effets indésirables (grades 2 à 4) supérieure ou égale à 1 % observée chez les patients ayant reçu GENVOYA.

Tableau 3. Effets indésirables^a (grades 2 à 4) signalés chez au moins 1 % des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement dans le groupe sous GENVOYA des études 104 et 111 (analyse aux semaines 48 et 144)

	Semaines 48 et 144 ^b	
	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES		
Nausées	1 %	1 %
Diarrhée	1 %	< 1 %
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION		
Fatigue	1 %	1 %
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalées	1 %	1 %

a. La fréquence des effets indésirables est basée sur les effets indésirables de grades 2 à 4 attribués aux médicaments à l'étude par le chercheur.

b. La fréquence des effets indésirables est la même de la semaine 48 jusqu'à la semaine 144.

Essais cliniques chez les patients présentant une suppression virologique

On n'a relevé aucun effet indésirable à GENVOYA jusqu'aux semaines 48 et 96 dans l'essai clinique ouvert GS-US-292-0109 (étude 109) portant sur des patients présentant une suppression virologique qui étaient passés d'un traitement d'association contenant du fumarate de ténofovir disoproxil à GENVOYA (N = 959).

Essais cliniques chez les patients atteints d'insuffisance rénale

On a évalué l'innocuité de GENVOYA jusqu'aux semaines 24, 96 et 144 dans l'essai clinique ouvert GS-US-292-0112 (étude 112) portant sur 248 patients infectés par le VIH-1 qui soit n'avaient jamais reçu de traitement (N = 6), soit présentaient une suppression virologique (N = 242) et une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault de 30 à 69 mL/min). Le profil d'innocuité de GENVOYA chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée était similaire à celui du médicament chez les patients présentant une fonction rénale normale (ClCr estimative \geq 80 mL/min) [voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**].

L'innocuité de GENVOYA a été évaluée chez 55 patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique et atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal traités de façon chronique par hémodialyse (ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault $<$ 15 mL/min) jusqu'à la semaine 48 dans un essai clinique ouvert comportant un seul groupe (GS-US-292-1825). Le profil d'innocuité de GENVOYA chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal traités de façon chronique par hémodialyse était similaire à celui chez les patients présentant une fonction rénale normale.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Enfants (de 6 à moins de 18 ans)

L'innocuité de GENVOYA a été évaluée chez 50 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement et âgés de 12 à moins de 18 ans (et dont le poids est ≥ 35 kg) jusqu'à la semaine 48 dans la cohorte 1 de l'essai clinique ouvert GS-US-292-0106 (étude 106) ainsi que chez 23 patients pédiatriques présentant une suppression virologique âgés de 6 à moins de 12 ans (et dont le poids est ≥ 25 kg) jusqu'à la semaine 24 (étude 106; cohorte 2) [voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**]. Le profil d'innocuité chez les patients pédiatriques qui ont reçu un traitement par GENVOYA était similaire à celui obtenu chez les adultes.

Une patiente de 13 ans de la cohorte 1 a présenté une uvéite inexplicée pendant qu'elle prenait GENVOYA; l'uvéite s'est résorbée et le traitement n'a pas dû être interrompu.

Lors de l'étude 106, 4 patients de la cohorte 1 ont présenté une aggravation apparue en cours de traitement de l'état clinique selon le score Z de la DMO rajusté selon la taille et l'âge dans la colonne vertébrale (39) ou dans le corps entier moins la tête (37) par rapport au début de l'étude à la semaine 24; il était impossible d'exclure un lien avec GENVOYA. Toutefois, deux de ces patients ont présenté une amélioration de la DMO à la semaine 48. Par ailleurs, dans la cohorte 2 de l'étude 106, 2 patients présentaient une importante (au moins 4 %) diminution de la DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 24 (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Toujours dans la cohorte 2 de l'étude 106, bien que tous les patients affichaient un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL, on a observé une réduction de leur numération lymphocytaire CD4+ moyenne par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24. Une numération lymphocytaire CD4+ supérieure à 400 cellules/mm³ a pu être maintenue chez l'ensemble des patients (voir la section **14.1 Essais cliniques, par indication, Infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les enfants qui ne présentent aucune mutation connue**).

Les valeurs moyennes initiales et la variation moyenne par rapport aux valeurs observées au début de l'étude en ce qui a trait à leur numération lymphocytaire CD4+ et au pourcentage de cellules CD4 de la semaine 2 à la semaine 24 sont présentées au Tableau 4.

Tableau 4. Variation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ et du pourcentage de cellules CD4 entre le début de l'étude et la semaine 24 chez les patients pédiatriques présentant une suppression virologique âgés de 6 à moins de 12 ans qui sont passés à GENVOYA

	Début de l'étude	Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales			
		Semaine 2	Semaine 4	Semaine 12	Semaine 24
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/mm ³)	966 (201,7) ^a	-162	-125	-162	-150
CD4 (%)	40 (5,3) ^a	+0,5 %	-0,1 %	-0,8 %	-1,5 %

^a. Moyenne (ÉT)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (moins de 1 %)

Outre les effets indésirables présentés dans le Tableau 3, des douleurs abdominales, une dyspepsie, des flatulences, une éruption cutanée et des vomissements se sont produits à une fréquence < 1 % ou à une gravité de grade 1 dans le groupe traité par GENVOYA.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques portant sur les composants de GENVOYA

Pour obtenir de plus amples renseignements sur le profil d'innocuité de EMTRIVA^{MD} ou de TYBOST^{MD}, veuillez consulter la monographie de ces produits.

8.4 Résultats anormaux dans les analyses de laboratoire : résultats hématologiques et biologiques, et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

La fréquence des anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) survenues chez au moins 2 % des patients recevant GENVOYA dans les études 104 et 111 est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5. Anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) signalées chez au moins 2 % des patients recevant GENVOYA dans les études 104 et 111 (analyse aux semaines 48 et 144)

	Semaine 48		Semaine 144	
	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)
Anomalie des paramètres de laboratoire^a				
Amylase (> 2,0 x LSN)	< 2 %	3 %	3 %	5 %
ALAT (> 5,0 x LSN)	< 2 %	< 2 %	3 %	3 %
ASAT (> 5,0 x LSN)	< 2 %	< 2 %	3 %	4 %
Créatine kinase (\geq 10,0 x LSN)	7 %	6 %	11 %	10 %
GR dans l'urine (hématurie) [$>$ 75 GR/champ]	< 2 %	2 %	3 %	3 %
Cholestérol LDL (à jeun) [$>$ 4,92 mmol/L]	5 %	2 %	11 %	5 %
Cholestérol total (à jeun) [$>$ 7,77 mmol/L]	< 2 %	1 %	4 %	3 %
Lipase ^b (\geq 3,0 x LSN)	4 %	8 %	5 %	8 %

a. Les fréquences sont basées sur les anomalies de laboratoire apparues en cours de traitement.

b. L'analyse de la lipase a été effectuée seulement chez les patients qui présentaient un taux d'amylase sérique $>$ 1,5 x LSN (N = 90 pour le groupe sous GENVOYA, N = 113 pour le groupe sous STRIBILD à la semaine 48; N = 127 pour le groupe sous GENVOYA, N = 154 pour le groupe sous STRIBILD à la semaine 144).

Le cobicistat (un composant de GENVOYA) s'est révélé augmenter le taux de créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans affecter la fonction glomérulaire rénale. Des augmentations du taux de créatinine sérique se sont produites dès la semaine 2 du traitement; le taux est resté stable jusqu'à la semaine 144. Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement, on a observé après 48, 96 et 144 semaines de traitement une variation moyenne par rapport au début de l'étude de $7,07 \pm 10,96 \mu\text{mol/L}$, $3,54 \pm 10,08 \mu\text{mol/L}$ et $3,54 \pm 10,61 \mu\text{mol/L}$, respectivement.

Lipides sériques

Les patients qui recevaient GENVOYA ont présenté des augmentations du taux de lipides sériques supérieures à celles qu'ont présentées les patients qui recevaient STRIBILD. Dans les essais cliniques sur GENVOYA, un pourcentage similaire de patients recevant GENVOYA et STRIBILD prenaient des hypolipémiants au début de l'étude (respectivement 2 % et 3 %). Des pourcentages comparables de sujets dans chaque groupe de traitement ont commencé à prendre des hypolipémiants jusqu'à la semaine 144 alors qu'ils étaient sous GENVOYA et STRIBILD (5,5 % et 5,8 %, respectivement).

Les variations du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides et du rapport cholestérol total:HDL aux semaines 48 et 144 par rapport au début de l'étude sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6. Taux de lipides, variation moyenne par rapport au début de l'étude, signalés chez les patients recevant GENVOYA ou STRIBILD dans les études 104 et 111^a (analyses aux semaines 48 et 144)

	Semaine 48				Semaine 144			
	GENVOYA (N = 866)		STRIBILD (N = 867)		GENVOYA (N = 866)		STRIBILD (N = 867)	
	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 48	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 48	Début de l'étude	Variation ^c à la semaine 144	Début de l'étude	Variation ^c à la semaine 144
Cholestérol total (à jeun), en mmol/L	4,19 (N = 757)	+0,78 (N = 757)	4,29 (N = 742)	+0,34 (N = 742)	4,19 (N = 647)	+0,80 (N = 647)	4,27 (N = 627)	+0,36 (N = 627)
Cholestérol HDL (à jeun), en mmol/L	1,19 (N = 757)	+0,18 (N = 757)	1,16 (N = 742)	+0,10 (N = 742)	1,21 (N = 647)	+0,18 (N = 647)	1,19 (N = 627)	+0,08 (N = 627)
Cholestérol LDL (à jeun), en mmol/L	2,69 (N = 753)	+0,39 (N = 753)	2,77 (N = 744)	+0,08 (N = 744)	2,66 (N = 643)	+0,52 (N = 643)	2,77 (N = 628)	+0,21 (N = 628)
Triglycérides (à jeun), en mmol/L	1,28 (N = 757)	+0,33 (N = 757)	1,34 (N = 742)	+0,11 (N = 742)	1,25 (N = 647)	+0,33 (N = 647)	1,30 (N = 627)	+0,19 (N = 627)
Rapport cholestérol total:HDL	3,7 (N = 757)	0,2 (N = 757)	3,9 (N = 742)	0 (N = 742)	3,7 (N = 647)	0,2 (N = 647)	3,8 (N = 627)	0,1 (N = 627)

a. Exclut les patients qui ont reçu des hypolipémiants pendant la période de traitement.

b. La variation par rapport au début de l'étude est la moyenne des variations survenues par rapport au début de l'étude chez les patients pour lesquels il existe des valeurs au début de l'étude et à la semaine 48.

c. La variation par rapport au début de l'étude est la moyenne des variations survenues par rapport au début de l'étude chez les patients pour lesquels il existe des valeurs au début de l'étude et à la semaine 144.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les rapports sur les effets indésirables provenant des essais cliniques, les éventuels effets indésirables suivants ont été relevés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de produits contenant de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide. Étant donné que ces événements ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, il est impossible de faire des estimations de fréquence. Ces événements ont été considérés comme d'éventuels effets indésirables en raison d'une combinaison de leur gravité, du nombre de cas signalés ou d'une relation causale potentielle avec le traitement. On n'a relevé aucun effet indésirable supplémentaire au cours de la période d'utilisation d'autres composants de GENVOYA qui a suivi leur homologation.

Emtricitabine

On a signalé les manifestations indésirables suivantes après la commercialisation, sans égard à la causalité; certains effets représentent une seule déclaration.

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	Pancréatite
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	Pyrexie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Acidose lactique

Ténofovir alafénamide

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	Œdème de Quincke, urticaire
--	-----------------------------

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Le cobicistat, un composant de GENVOYA, est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 (CYP3A) et un substrat du CYP3A. L'administration concomitante de GENVOYA et de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut causer des événements graves ou mettant la vie en danger. L'administration concomitante de GENVOYA et de médicaments dont le ou les métabolites actifs sont formés par le CYP3A peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites actifs. L'élvitégravir, un composant de GENVOYA, est métabolisé par le CYP3A. Les médicaments inducteurs de l'activité du CYP3A peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de cobicistat, d'élvitégravir et de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de GENVOYA et l'apparition d'une résistance (voir les sections **2 CONTRE-INDICATIONS**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Tableau 7. **Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives**).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Potentiel de GENVOYA d'affecter d'autres médicaments

Le cobicistat, un composant de GENVOYA, est un puissant inhibiteur du CYP3A et un faible inhibiteur du CYP2D6. Les protéines de transport inhibées par le cobicistat comprennent la glycoprotéine P (P-gp), la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3. Par conséquent, l'administration concomitante de GENVOYA et de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6 ou qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. L'administration concomitante de GENVOYA et de médicaments dont le ou les métabolites actifs sont formés par le CYP3A peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites. L'élvitégravir est un modeste inducteur du CYP2C9 et peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C9.

Incidence potentielle d'autres médicaments sur un ou plusieurs composants de GENVOYA

L'élvitégravir et le cobicistat, composants de GENVOYA, sont métabolisés par le CYP3A. Le cobicistat est également métabolisé dans une moindre mesure par le CYP2D6. Les médicaments inducteurs de l'activité du CYP3A devraient augmenter la clairance de l'élvitégravir et du cobicistat, ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique de cobicistat, et donc de celle d'élvitégravir, menant potentiellement à une perte de l'effet thérapeutique de GENVOYA et à l'apparition d'une résistance.

L'administration concomitante de GENVOYA et d'autres médicaments qui inhibent le CYP3A peut diminuer la clairance, et donc augmenter la concentration plasmatique de cobicistat (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**).

L'administration concomitante de GENVOYA et de médicaments qui inhibent la carboxypeptidase lysosomale, cathepsine A (Cata) peut faire baisser le métabolisme du ténofovir alafénamide en ténofovir dans les cellules cibles, ce qui peut mener à une réduction de l'effet thérapeutique de GENVOYA et à l'apparition d'une résistance (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**).

Le ténofovir alafénamide est également un substrat de la P-gp et du CYP3A4. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de l'activité du CYP3A4 peuvent diminuer l'exposition au ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une réduction de l'activité antivirale de GENVOYA et l'apparition d'une résistance (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**).

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions de GENVOYA avec les risques individuels liés au comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

GENVOYA est indiqué comme régime posologique complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1; par conséquent, il ne faut pas administrer GENVOYA en concomitance avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1. L'information donnée concernant les interactions médicament-médicament potentielles avec d'autres produits antirétroviraux n'est pas complète (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Les interactions médicamenteuses décrites au Tableau 7 sont basées sur les études menées sur GENVOYA ou sur ses composants (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine ou ténofovir alafénamide) pris individuellement ou en association, ou sont des interactions médicamenteuses qui peuvent se produire avec GENVOYA. Le tableau n'est pas exhaustif (voir également la section **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Tableau 7. Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives^a

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques alfuzosine	↑ alfuzosine	L'alfuzosine est principalement métabolisée par le CYP3A. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine, associée à un potentiel de réactions graves ou mettant la vie en danger. L'administration concomitante de GENVOYA et de l'alfuzosine est contre-indiquée.
Antiarythmiques : amiodarone bépridil* digoxine disopyramide flécaïnide lidocaïne systémique mexilétine propafénone quinidine	↑ antiarythmiques	Les concentrations de ces médicaments antiarythmiques peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat. La prudence est de mise et un suivi clinique est recommandé en cas d'administration concomitante de ces agents et de GENVOYA.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Antibactériens : clarithromycine télithromycine	↑ clarithromycine ↑ télithromycine ↑ cobicistat	Les concentrations de clarithromycine ou de cobicistat peuvent être modifiées en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de GENVOYA. <u>Patients dont la ClCr est ≥ 60 mL/min :</u> Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire. <u>Patients dont la ClCr se trouve entre 30 mL/min et 60 mL/min :</u> Il faut réduire la dose de clarithromycine de 50 %. Les concentrations de télithromycine ou de cobicistat peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de télithromycine et de GENVOYA. Un suivi clinique est recommandé en cas d'administration concomitante de GENVOYA.
Anticoagulants : warfarine Anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban rivaroxaban dabigatran édoxaban	↓ ou ↑ warfarine ↑ AOD	Les concentrations de warfarine peuvent être affectées en cas d'administration concomitante de GENVOYA. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (RIN) en cas d'administration concomitante de GENVOYA. Les AOD sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et transportés par la P-gp. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, associée à une hausse du risque d'hémorragie. L'administration concomitante de GENVOYA avec un AOD (y compris l'apixaban et le rivaroxaban) affecté simultanément par la P-gp et le CYP3A4 est contre-indiquée. En cas d'administration concomitante avec GENVOYA, il est recommandé de procéder à un suivi clinique ou à un ajustement de la dose lorsqu'un AOD (y compris le dabigatran ou l'édoxaban) est transporté par la P-gp. Consulter la Monographie de produit de l'AOD administré en concomitance.
Anticonvulsivants : carbamazépine éthosuximide oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↑ éthosuximide ↓ elvitégravir ↓ cobicistat ↓ ténofovir alafénamide	La carbamazépine, un puissant inducteur du CYP3A, diminue les concentrations plasmatiques de cobicistat, d'elvitégravir et de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de GENVOYA et de carbamazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne est contre-indiquée. L'administration concomitante d'oxcarbazépine, un inducteur du CYP3A, peut diminuer les concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. Il faut envisager d'administrer d'autres anticonvulsivants.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
		Les concentrations d'éthosuximide peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat. Un suivi clinique est recommandé en cas d'administration concomitante de GENVOYA.
Antidépresseurs : inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) : sertraline ATC trazodone	↑ ISRS ↔ sertraline ↑ ATC ↑ trazodone	Les concentrations de sertraline ne sont pas affectées en cas d'administration concomitante de GENVOYA. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante. Les concentrations des autres médicaments antidépresseurs peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat. Un ajustement posologique peut être nécessaire pour la plupart des médicaments appartenant à la catégorie des ISRS. Les concentrations de trazodone peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat. Il faut envisager de réduire la dose en cas d'administration concomitante de trazodone et de GENVOYA.
Antifongiques : itraconazole kétoconazole voriconazole	↑ antifongiques ↑ cobicistat	Les concentrations de kétoconazole, d'itraconazole ou de cobicistat peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de GENVOYA. En cas d'administration concomitante de GENVOYA, la dose quotidienne maximale de kétoconazole et d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Les concentrations de voriconazole peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat. Un suivi clinique peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de GENVOYA.
Anti-goutteux : colchicine	↑ colchicine	Des réductions de la dose de colchicine peuvent être nécessaires. Il ne faut pas administrer GENVOYA en concomitance avec la colchicine chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.
Antihistaminiques : astémizole terfénadine*	↑ astémizole ↑ terfénadine	Les concentrations d'astémizole et de terfénadine peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat. Un suivi clinique est recommandé en cas d'administration concomitante de ces médicaments et de GENVOYA.
Antimycobactériens : rifabutine rifampine rifapentine*	↓ elvitégravir ↓ cobicistat ↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de rifampine, de rifabutine et de rifapentine, puissants inducteurs du CYP3A, peut considérablement diminuer les concentrations plasmatiques de cobicistat, d'elvitégravir et de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
		<p>L'administration concomitante de GENVOYA et de rifampine est contre-indiquée.</p> <p>L'administration concomitante de GENVOYA et de rifabutine ou de rifapentine n'est pas recommandée.</p>
<p>Antiplaquettaires : clopidogrel prasugrel</p>	<p>↓ métabolite actif du clopidogrel</p> <p>↔ métabolite actif du prasugrel</p>	<p>L'administration concomitante de clopidogrel et de cobicistat devrait diminuer les concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel, ce qui pourrait réduire l'action antiplaquettaire du clopidogrel. L'administration concomitante de clopidogrel et de GENVOYA n'est pas recommandée.</p> <p>GENVOYA ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques du métabolite actif du prasugrel.</p>
<p>Antipsychotiques : quétiapine</p>	<p>↑ quétiapine</p>	<p>Il ne faut pas utiliser GENVOYA en association avec la quétiapine. En raison de l'inhibition du CYP3A4 causée par le cobicistat, les concentrations de quétiapine devraient augmenter, ce qui peut entraîner des réactions indésirables graves ou mettant la vie en danger. Si l'administration concomitante est nécessaire, un suivi et une réduction de la dose de quétiapine peuvent être nécessaires.</p>
<p>Benzodiazépines : diazépam lorazépam midazolam triazolam</p>	<p>↑ diazépam ↔ lorazépam ↑ midazolam ↑ triazolam</p>	<p>Le midazolam et le triazolam sont principalement métabolisés par le CYP3A. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, associée à un potentiel de réactions graves ou mettant la vie en danger. L'administration concomitante de GENVOYA et de midazolam et triazolam administrés par voie orale est contre-indiquée.</p> <p>Les concentrations des autres benzodiazépines, y compris le diazépam et le midazolam administré par voie parentérale, peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de GENVOYA. Il faut effectuer l'administration concomitante dans un milieu qui permet un suivi clinique étroit et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire ou de sédation prolongée. Une réduction de la dose peut être nécessaire.</p> <p>Étant donné que les voies d'élimination du lorazépam sont indépendantes des isoenzymes CYP, l'administration concomitante de GENVOYA ne devrait avoir aucun effet sur les concentrations plasmatiques.</p>

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
Bêtabloquants : métoprolol timolol	↑ bêtabloquants	Les concentrations de bêtabloquants peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat. Un suivi clinique est recommandé, et une diminution de la dose peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de ces médicaments et de GENVOYA.
Inhibiteurs calciques : amlodipine diltiazem félodipine nicardipine* nifédipine vérapamil	↑ inhibiteurs calciques	Les concentrations des inhibiteurs calciques peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat. La prudence est de mise et un suivi clinique est recommandé en cas d'administration concomitante de GENVOYA.
Corticostéroïdes systémiques : dexaméthasone	↓ elvitégravir ↓ cobicistat	L'administration concomitante de dexaméthasone, un inducteur du CYP3A, peut diminuer de façon significative les concentrations plasmatiques de cobicistat et d'elvitégravir, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. Il faut envisager d'administrer d'autres corticostéroïdes.
Corticostéroïdes (toutes les voies d'administration, sauf cutanée) : bétaméthasone budésonide dexaméthasone fluticasone mométasone triamcinolone	↑ corticostéroïdes	L'administration concomitante de GENVOYA et de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A peut accroître le risque d'apparition du syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne dont certains cas ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance pour les produits à base de cobicistat. L'administration concomitante de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A et de GENVOYA n'est pas recommandée, sauf si les avantages potentiels pour le patient l'emportent sur les risques. Il faut envisager d'administrer d'autres corticostéroïdes dont le métabolisme est moins dépendant du CYP3A, surtout si le traitement est de longue durée.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan	↓ elvitégravir ↓ cobicistat	L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une diminution de l'exposition à l'elvitégravir ou au cobicistat, ainsi qu'une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. Il faut envisager d'administrer d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline.
Dérivés ergoliniques : dihydroergotamine ergonovine* ergotamine	↑ dérivés ergoliniques	Les dérivés ergoliniques sont principalement métabolisés par le CYP3A. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
méthylergonovine		ces médicaments, associée à un potentiel de réactions graves ou mettant la vie en danger. L'administration concomitante de GENVOYA et de dihydroergotamine, d'ergonovine, d'ergotamine et de méthylergonovine est contre-indiquée.
Agents de motilité gastro-intestinale : cisapride*	↑ cisapride	Le cisapride est principalement métabolisé par le CYP3A. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride, associée à un potentiel de réactions graves ou mettant la vie en danger. L'administration concomitante de GENVOYA et de cisapride est contre-indiquée.
Antiviraux contre le virus de l'hépatite C : elbasvir/grazoprévir	↑ elbasvir ↑ grazoprévir	L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir. L'administration concomitante de GENVOYA et d'elbasvir ou de grazoprévir n'est pas recommandée.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine lovastatine rosuvastatine simvastatine	↑ inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont principalement métabolisés par le CYP3A. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine ou de simvastatine, associée à un potentiel de réactions graves ou mettant la vie en danger. L'administration concomitante de GENVOYA et de lovastatine et simvastatine est contre-indiquée. L'administration concomitante d'elvitégravir et de cobicistat entraîne une augmentation des concentrations de l'atorvastatine. Il faut commencer par la dose d'atorvastatine la plus faible, puis augmenter la dose avec soin tout en effectuant un suivi de l'innocuité (p. ex., myopathie). La dose quotidienne d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg. Les concentrations de rosuvastatine augmentent temporairement en cas d'administration concomitante d'elvitégravir et de cobicistat. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose lorsque l'on administre la rosuvastatine en association avec GENVOYA.
Contraceptifs hormonaux : drospirénone/éthinyli estradiol norgestimate/éthinyli estradiol	↑ drospirénone ↑ norgestimate ↓ éthinyli estradiol	L'administration concomitante de produits à base de cobicistat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la drospirénone. Un suivi clinique est recommandé en raison du risque d'hyperkaliémie. L'administration concomitante de GENVOYA et d'un contraceptif hormonal à base de norgestimate/éthinyli estradiol devrait diminuer les

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
		<p>concentrations plasmatiques d'éthinyl estradiol et augmenter celles de norgestimate.</p> <p>La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de GENVOYA et d'un contraceptif hormonal. Le contraceptif hormonal doit contenir au moins 30 µg d'éthinyl estradiol.</p> <p>Les effets liés à l'augmentation des concentrations du composant progestatif, le norgestimate, n'ont pas été entièrement élucidés et peuvent inclure un risque accru d'insulinorésistance, de dyslipidémie, d'acné et de thrombose veineuse. Les risques et les bienfaits inconnus qui peuvent être associés à l'administration concomitante du norgestimate/de l'éthinyl estradiol et de GENVOYA doivent être pris en compte, en particulier chez les femmes qui présentent des facteurs de risque pour ces troubles de santé.</p> <p>Aucune étude n'a été menée sur l'administration de GENVOYA, ou de ses composants, avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que la drospirénone ou le norgestimate ou avec d'autres contraceptifs hormonaux (p. ex., timbre contraceptif, anneau vaginal); par conséquent, le recours à d'autres méthodes contraceptives non hormonales devrait être envisagé.</p>
Immunodépresseurs : cyclosporine rapamycine* sirolimus tacrolimus	↑ immunodépresseurs ↑ ténofovir alafénamide	<p>Les concentrations de ces immunodépresseurs peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de cobicistat.</p> <p>L'administration concomitante de cyclosporine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide.</p> <p>Un suivi thérapeutique est recommandé en cas d'administration concomitante de GENVOYA.</p>
Analgésiques narcotiques : buprénorphine/naloxone	↑ buprénorphine ↑ norbuprénorphine ↓ naloxone	<p>Les concentrations de buprénorphine et de norbuprénorphine augmentent en cas d'administration concomitante de GENVOYA. Aucun ajustement de la dose de buprénorphine/naloxone n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de GENVOYA. Il faut surveiller étroitement les patients afin de détecter toute sédation et tout effet cognitif.</p>
Bêta-agonistes inhalés : salmétérol	↑ salmétérol	<p>L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de salmétérol, associée à un potentiel de réactions graves ou mettant la vie en danger. L'administration concomitante de salmétérol et de GENVOYA n'est pas recommandée.</p>

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
<p>Médicaments ou compléments oraux contenant des cations polyvalents (p. ex., Mg, Al, Ca, Fe, Zn) :</p> <p>suppléments de calcium ou de fer, y compris les multivitamines</p> <p>antiacides ou laxatifs contenant des cations</p> <p>sucralfate</p> <p>médicaments tamponnés</p>	<p>↓ elvitégravir</p>	<p>Les concentrations plasmatiques d'elvitégravir devraient être plus faibles lorsque pris en concomitance avec des médicaments ou des compléments oraux, y compris des antiacides, contenant des cations polyvalents, en raison de la complexation locale dans le tractus gastro-intestinal et non de variations de l'acidité gastrique. Il est recommandé de décaler d'au moins 2 heures l'administration de GENVOYA et l'administration de médicaments, d'antiacides ou de compléments oraux contenant des cations polyvalents.</p> <p>Pour obtenir des renseignements sur les autres agents acidoréducteurs (p. ex., les antagonistes des récepteurs H₂ et les inhibiteurs de la pompe à protons), voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments sans interactions importantes sur le plan clinique avec GENVOYA.</p>
<p>Inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides :</p> <p>lomitapide</p>	<p>↑ lomitapide</p>	<p>L'administration concomitante de GENVOYA est contre-indiquée en raison d'une hausse marquée potentielle des transaminases.</p>
<p>Neuroleptiques :</p> <p>perphénazine</p> <p>pimozide</p> <p>rispéridone</p> <p>thioridazine*</p>	<p>↑ neuroleptiques</p>	<p>La pimozide est principalement métabolisée par le CYP3A. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide, associée à un potentiel de réactions graves ou mettant la vie en danger.</p> <p>L'administration concomitante de GENVOYA et de pimozide est contre-indiquée. En ce qui concerne les autres neuroleptiques, il faut envisager de réduire la dose du neuroleptique en cas d'administration concomitante de GENVOYA.</p>
<p>Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) :</p> <p>sildénafil</p> <p>tadalafil</p> <p>vardénafil</p>	<p>↑ inhibiteurs de la PDE-5</p>	<p>Les inhibiteurs de la PDE-5 sont principalement métabolisés par le CYP3A. L'administration concomitante de GENVOYA peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil et de tadalafil, ce qui peut mener à des effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5.</p> <p>L'administration concomitante de GENVOYA et de sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée.</p> <p>Il faut faire preuve de prudence, y compris envisager une réduction de la dose, en cas d'administration concomitante de GENVOYA et de tadalafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.</p>

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
		Pour le traitement du dysfonctionnement érectile, il est recommandé d'administrer une dose unique de sildénafil maximale de 25 mg en 48 heures, une dose unique de vardénafil maximale de 2,5 mg en 72 heures ou une dose unique de tadalafil maximale de 10 mg en 72 heures en concomitance avec GENVOYA.
Sédatifs/hypnotiques : buspirone zolpidem administré par voie orale	↑ sédatifs/hypnotiques	Une réduction de la dose des sédatifs/hypnotiques peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de GENVOYA; un suivi clinique est recommandé.

* N'est pas commercialisé au Canada.

ClCr = clairance de la créatinine; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A

^a. Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.

^b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = sans effet

Médicaments sans interactions importantes sur le plan clinique avec GENVOYA

Selon des études sur les interactions médicamenteuses effectuées avec GENVOYA ou ses composants, aucune interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique n'a été observée ou n'est attendue lorsque GENVOYA est pris en association avec les médicaments suivants : entécavir, famciclovir, famotidine, lédipasvir/sofosbuvir, oméprazole, ribavirine, sertraline, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.

Les expositions à la méthadone ne sont pas affectées par l'administration concomitante d'elvitégravir et de cobicistat. Aucun ajustement de la dose de méthadone n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de GENVOYA.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Emtricitabine

Les études *in vitro* et les études pharmacocinétiques cliniques portant sur les interactions médicament-médicament ont montré que le potentiel des interactions entre l'emtricitabine et d'autres produits médicinaux dans lesquelles les isoenzymes CYP jouent un rôle est faible.

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. On n'a observé aucune interaction médicament-médicament en raison de la concurrence avec l'excrétion rénale; toutefois, l'administration concomitante d'emtricitabine et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations d'emtricitabine ou du médicament administré en concomitance.

Les médicaments qui entraînent une diminution de la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations d'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est un substrat de deux transporteurs, la P-gp et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments qui ont une forte incidence sur l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent entraîner des changements quant à l'absorption du ténofovir alafénamide. Toutefois, lors de l'administration concomitante avec le cobicistat dans GENVOYA, une inhibition quasi maximale de la P-gp par le cobicistat est atteinte, entraînant une disponibilité accrue du ténofovir alafénamide avec des expositions résultantes comparables à celles du ténofovir alafénamide 25 mg comme agent unique. Ainsi, les expositions au ténofovir alafénamide après l'administration de GENVOYA ne devraient pas augmenter davantage lors d'une utilisation en concomitance avec un autre inhibiteur de la P-gp ou de la BCRP, ou des deux.

Les études *in vitro* et les études pharmacocinétiques cliniques portant sur les interactions médicament-médicament ont montré que le potentiel des interactions entre le ténofovir alafénamide et d'autres produits médicinaux dans lesquelles les enzymes CYP jouent un rôle est faible.

Il n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

Études sur les interactions médicamenteuses

On a mené des études sur les interactions médicament-médicament avec GENVOYA ou diverses combinaisons de composants de GENVOYA, y compris l'élvitégravir (en administration concomitante avec le cobicistat ou le ritonavir), le cobicistat administré seul, ou le ténofovir alafénamide (administré seul ou en concomitance avec l'emtricitabine).

Étant donné qu'il faut éviter l'administration de GENVOYA avec d'autres médicaments antirétroviraux, aucune information concernant les interactions médicament-médicament avec d'autres produits antirétroviraux n'est fournie (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition à l'élvitégravir sont indiqués au Tableau 8. Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au ténofovir alafénamide sont indiqués au Tableau 9. Les effets de GENVOYA ou de ses composants sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont indiqués au Tableau 10.

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques de l'élvitégravir en présence du médicament administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'élvitégravir (mg)	Dose du potentialisateur cobicistat ou ritonavir (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'élvitégravir (IC à 90 %) ^b		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Antiacides	Dose unique de 20 mL administrée 4 heures avant l'élvitégravir	Dose unique de 50 mg	Dose unique de 100 mg de ritonavir	8	↔	↔	↔
	Dose unique de 20 mL administrée 4 heures après l'élvitégravir			10	↔	↔	↔
	Dose unique de 20 mL administrée 2 heures avant l'élvitégravir			11	↔	↔	↔
	Dose unique de 20 mL administrée 2 heures après l'élvitégravir			10	↔	↔	↔
	Dose unique de 20 mL administrée en même temps que l'élvitégravir	Dose unique de 50 mg	Dose unique de 100 mg de ritonavir	13	↓47 (↓53 à ↓40)	↓45 (↓50 à ↓40)	↓41 (↓48 à ↓33)
Atorvastatine	Dose unique de 10 mg	150 mg une fois par jour ^e	150 mg de cobicistat une fois par jour ^e	16	↔	↔	↔
Carbamazépine	200 mg deux fois par jour	150 mg une fois par jour	150 mg de cobicistat une fois par jour	12	↓45 (↓51 à ↓39)	↓69 (↓72 à ↓67)	↓97 (↓98 à ↓60)
Famotidine ^c	40 mg une fois par jour administrés 12 heures après l'élvitégravir	150 mg une fois par jour	150 mg de cobicistat une fois par jour	10	↔	↔	↔
	40 mg une fois par jour administrés en même temps que l'élvitégravir			16	↔	↔	↔
Kétoconazole	200 mg deux fois par jour	150 mg une fois par jour	100 mg de ritonavir une fois par jour	18	↔	↑48 (↑36 à ↑62)	↑67 (↑48 à ↑88)
Lédipasvir/ sofosbuvir	90 mg/400 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^d	150 mg de cobicistat une fois par jour ^d	30	↔	↔	↑46 (↑28 à ↑66)
Oméprazole ^c	40 mg une fois par jour administrés 2 heures avant l'élvitégravir	150 mg une fois par jour	100 mg de ritonavir une fois par jour	9	↔	↔	↔
	20 mg une fois par jour administrés 2 heures avant l'élvitégravir	150 mg une fois par jour	150 mg de cobicistat une fois par jour	11	↔	↔	↔
	20 mg une fois par jour administrés 12 heures après l'élvitégravir			11	↔	↔	↔

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'elvitégravir (mg)	Dose du potentialisateur cobicistat ou ritonavir (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir (IC à 90 %) ^b		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Rifabutine	150 mg une fois tous les deux jours	150 mg une fois par jour	150 mg de cobicistat une fois par jour	12	↔	↓21 (↓26 à ↓15)	↓67 (↓73 à ↓60)
Rosuvastatine	Dose unique de 10 mg	150 mg une fois par jour	150 mg de cobicistat une fois par jour	10	↔	↔	↔
Sertraline	Dose unique de 50 mg	150 mg une fois par jour ^e	150 mg de cobicistat une fois par jour ^e	19	↔	↔	↔
Sofosbuvir/velpatasvir	400/100 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^e	150 mg de cobicistat une fois par jour ^e	24	↔	↔	↔
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprévir	400/100/100 mg + 100 mg de voxicaprévir ^g une fois par jour	150 mg une fois par jour ^e	150 mg de cobicistat une fois par jour ^e	29	↔	↔	↑32 (↑17 à ↑49)

↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = sans effet; S.O. = sans objet

a. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

b. Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre 70 % et 143 %, à moins d'une indication contraire.

c. Limite d'effet nul de 70 % à l'infini.

d. Le pourcentage de variation des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat (IC à 90 %) est resté stable en ce qui concerne la C_{max}, de 59 % (↑49 %, ↑70 %) en ce qui concerne l'ASC et de ↑325 % (↑247 %, ↑422 %) en ce qui concerne la C_{min}.

e. Étude menée sur GENVOYA.

f. Étude menée sur STRIBILD.

g. Étude menée avec une dose additionnelle de 100 mg de voxicaprévir de manière à atteindre le degré d'exposition attendu au médicament dans le cas des patients infectés par le VHC.

Tableau 9. Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide en présence du médicament administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide (IC à 90 %) ^b		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Cobicistat	150 mg une fois par jour	8 mg une fois par jour	12	↑183 (↑120 à ↑265)	↑165 (↑129 à ↑207)	N.D./S.O.
Lédipasvir/sofosbuvir	90/400 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour ^d	30	↔	↔	N.D./S.O.
Éfavirenz	600 mg une fois par jour	40 mg une fois par jour ^c	11	↓22 (↓42 à ↑5)	↔	N.D./S.O.
Sertraline	Dose unique de 50 mg	10 mg une fois par jour ^d	19	↔	↔	N.D./S.O.
Sofosbuvir/velpatasvir	400/100 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour ^d	24	↓20 (↓32 à ↓6)	↔	N.D./S.O.

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide (IC à 90 %) ^b		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprévir	400/100/100 + 100 mg de voxicaprévir ^e une fois par jour	10 mg une fois par jour ^d	29	↓21 (↓32 à ↓8)	↔	N.D./S.O.

N.D. = non disponible; S.O. = sans objet

- a. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- b. Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre 70 % et 143 %, à moins d'une indication contraire.
- c. Étude menée sur DESCOVY.
- d. Étude menée sur GENVOYA.
- e. Étude menée avec une dose additionnelle de 100 mg de voxicaprévir de manière à atteindre le degré d'exposition attendu au médicament dans le cas des patients infectés par le VHC.

Tableau 10. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence de GENVOYA ou de ses composants individuels^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'élvitégravir ^b (mg)	Dose du potentialisateur cobicistat (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance (IC à 90 %) ^b		
						C _{max}	ASC	C _{min}
Atorvastatine	Dose unique de 10 mg	150 mg une fois par jour ^f	150 mg une fois par jour ^f	10 mg une fois par jour ^f	16	↑132 (↑91 à ↑182)	↑160 (↑131 à ↑193)	NC.
Buprénorphine	De 16 à 24 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	N.D./S.O.	17	↔	↑35 (↑18 à ↑55)	↑66 (↑43 à ↑93)
Norbuprénorphine						↑24 (↑3 à ↑49)	↑42 (↑22 à ↑67)	↑57 (↑31 à ↑88)
Carbamazépine	200 mg deux fois par jour	150 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	N.D./S.O.	12	↑40 (↑32 à ↑49)	↑43 (↑36 à ↑52)	↑51 (↑41 à ↑62)
Carbamazépine-10, 11-époxyde						↔	↓35 (↓37 à ↓34)	↓41 (↓43 à ↓39)
Désipramine ^c	Dose unique de 50 mg	N.D./S.O.	150 mg une fois par jour	N.D./S.O.	8	↑24 (↑8 à ↑44)	↑65 (↑36 à ↑102)	N.D./S.O.
Digoxine ^c	Dose unique de 0,5 mg	N.D./S.O.	150 mg une fois par jour	N.D./S.O.	22	↑41 (↑29 à ↑55)	↔	N.D./S.O.
Lédipasvir	90 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^f	150 mg une fois par jour ^f	10 mg une fois par jour ^f	30	↑65 (↑53 à ↑78)	↑79 (↑64 à ↑96)	↑93 (↑74 à ↑115)
Sofosbuvir	400 mg une fois par jour					↑28 (↑13 à ↑47)	↑47 (↑35 à ↑59)	N.D./S.O.
GS-331007 ⁱ						↑29 (↑24 à ↑35)	↑48 (↑44 à ↑53)	↑66 (↑60 à ↑73)
Naloxone	De 4 à 6 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	N.D./S.O.	17	↓28 (↓39 à ↓15)	↓28 (↓41 à ↓13)	N.D./S.O.
Norgestimate ^{c/} éthinyli estradiol ^c	0,180/0,215/0,250 mg de norgestimate une fois par jour	150 mg une fois par jour ^d	150 mg une fois par jour ^d	N.D./S.O.	13	↑108 (↑100 à ↑117)	↑126 (↑115 à ↑137)	↑167 (↑143 à ↑192)
	0,025 mg d'éthinyli estradiol une fois par jour					↔	↓25 (↓31 à ↓19)	↓44 (↓48 à ↓39)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'elvitégravir ^b (mg)	Dose du potentialisateur cobicistat (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance (IC à 90 %) ^b		
						C _{max}	ASC	C _{min}
Norelgestromine	0,180/0,215/0,250 mg de norgestimate une fois par jour / 0,025 mg d'éthinyl estradiol une fois par jour	N.D./S.O.	N.D./S.O.	25 mg une fois par jour ^e	15	↔	↔	↔
Norgestrel						↔	↔	↔
Éthinyl estradiol						↔	↔	↔
R-méthadone	De 80 à 120 mg par jour	150 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	N.D./S.O.	11	↔	↔	↔
S-méthadone						↔	↔	↔
Sertraline	Dose unique de 50 mg	150 mg une fois par jour ^f	150 mg une fois par jour ^f	10 mg une fois par jour ^f	19	↔	↔	N.D./S.O.
Rifabutine	150 mg une fois tous les deux jours	150 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	N.D./S.O.	12	↔ ^g	↔ ^g	↔ ^g
25-O-déacétyl-rifabutine					12	↑384 (↑309 à ↑474) ^g	↑525 (↑408 à ↑669) ^g	↑394 (↑304 à ↑504) ^g
Rosuvastatine	Dose unique de 10 mg	150 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	N.D./S.O.	10	↑89 (↑48 à ↑142) ^h	↑38 (↑13 à ↑67)	N.D./S.O.
Sofosbuvir	400/100 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^f	150 mg une fois par jour ^f	10 mg une fois par jour ^f	24	↑23 (↑7 à ↑42)	↑37 (↑24 à ↑52)	N.D./S.O.
GS-331007 ⁱ						↑29 (↑25 à ↑33)	↑48 (↑43 à ↑53)	↑58 (↑52 à ↑65)
Velpatasvir						↑30 (↑17 à ↑45)	↑50 (↑35 à ↑66)	↑60 (↑44 à ↑78)
Sofosbuvir	400 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^f	150 mg une fois par jour ^f	10 mg une fois par jour ^f	29	↑27 (↑9 à ↑48)	↔	N.D./S.O.
GS-331007 ⁱ						↔	↑43 (↑39 à ↑47)	N.D./S.O.
Velpatasvir	100 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^f	150 mg une fois par jour ^f	10 mg une fois par jour ^f	29	↔	↔	↑46 (↑30 à ↑64)
Voxilaprèvir	100 mg + 100 ^l mg une fois par jour					↑92 (↑63 à ↑126)	↑171 (↑130 à ↑219)	↑350 (↑268 à ↑450)

N.D. = non disponible; S.O. = sans objet

^a. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires en bonne santé.

^b. Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre 70 % et 143 %, à moins d'une indication contraire.

- c. Limite d'effet nul de 80 % à 125 %.
- d. Étude menée sur STRIBILD.
- e. Étude menée sur DESCOVY (emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- f. Étude menée sur GENVOYA.
- g. Comparaison basée sur une dose de 300 mg de rifabutine une fois par jour.
- h. Limite d'effet nul de 70 % à 175 % pour la C_{\max} de la rosuvastatine.
- i. Principal métabolite en circulation du sofosbuvir.
- j. Étude menée avec une dose additionnelle de 100 mg de voxilaprèvir de manière à atteindre le degré d'exposition attendu au médicament dans le cas des patients infectés par le VHC.

9.5 Interactions médicament-aliment

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration avec un repas léger (~ 373 kcal, 20 % de matière grasse) a augmenté l'exposition systémique moyenne à l'elvitégravir de 34 %. Les modifications des expositions systémiques au cobicistat et à l'emtricitabine n'étaient pas cliniquement significatives.

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration avec un repas à haute teneur en matière grasse (~ 800 kcal, 50 % de matière grasse) a augmenté l'exposition systémique moyenne à l'elvitégravir de 87 %. Les modifications des expositions systémiques au cobicistat et à l'emtricitabine n'étaient pas cliniquement significatives.

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration de GENVOYA avec un repas léger (~ 400 kcal, 20 % de matière grasse) ou un repas à haute teneur en matière grasse (~ 800 kcal, 50 % de matière grasse) a augmenté l'exposition systémique moyenne au ténofovir alafénamide respectivement d'environ 15 % et 18 %. Les modifications des expositions systémiques au ténofovir alafénamide n'étaient pas cliniquement significatives.

Il faut prendre GENVOYA avec de la nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis, un puissant inducteur du CYP3A, peut considérablement diminuer les concentrations plasmatiques de cobicistat, d'elvitégravir et de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.

L'administration concomitante de GENVOYA et de millepertuis est contre-indiquée.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle GENVOYA nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

GENVOYA est une association à doses fixes des médicaments antiviraux elvitégravir (renforcée par le cobicistat, un stimulant pharmacocinétique), emtricitabine et ténofovir alafénamide.

Elvitégravir

L'elvitégravir est inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (ITBI) du VIH-1. L'intégrase est une enzyme codée par le VIH-1 nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase prévient l'intégration de l'ADN du VIH-1 dans l'ADN génomique de l'hôte, bloquant ainsi la formation du provirus VIH-1 et la propagation de l'infection virale. L'elvitégravir n'inhibe pas les topo-isomérases I ou II humaines.

Cobicistat

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif par mécanisme des cytochromes P450 de la sous-famille du CYP3A. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme dans lequel le CYP3A joue un rôle renforce l'exposition systémique aux substrats du CYP3A comme l'élvitégravir, lorsque la biodisponibilité est limitée et la demi-vie raccourcie par le métabolisme dépendant du CYP3A.

Emtricitabine

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires et forme l'emtricitabine-triphosphate. L'emtricitabine-triphosphate inhibe la réplication du VIH par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, qui entraîne une terminaison de la chaîne de l'ADN.

L'activité de l'emtricitabine est spécifique au virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et au virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine-triphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, qui comprennent l'ADN polymérase mitochondriale γ ; on n'a constaté aucun signe de toxicité pour les mitochondries *in vitro* et *in vivo*.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est un promédicament de phosphonamide du ténofovir (analogue du 2'-désoxyadénosine monophosphate) et diffère du fumarate de ténofovir disoproxil, qui est un autre promédicament du ténofovir. Le ténofovir alafénamide est perméable aux cellules; en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire par hydrolyse de la cathepsine A, le ténofovir alafénamide parvient avec efficacité à charger le ténofovir dans les cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) [y compris les lymphocytes et autres cellules cibles du VIH] et dans les macrophages. Le ténofovir intracellulaire se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, qui entraîne une terminaison de la chaîne de l'ADN.

L'activité du ténofovir est spécifique au virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2). Le ténofovir alafénamide a affiché en culture cellulaire une activité antivirale contre tous les groupes du VIH-1. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, y compris de l'ADN polymérase mitochondriale γ . Dans l'étude *in vitro*, le ténofovir alafénamide n'a pas affecté significativement l'ADN mitochondrial dans les cellules HepG2.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur l'électrocardiogramme

On a mené des études approfondies sur l'intervalle QT pour l'élvitégravir, le cobicistat et le ténofovir alafénamide. On ignore l'effet de l'emtricitabine ou du traitement d'association GENVOYA sur l'intervalle QT.

Les effets du cobicistat sur l'électrocardiogramme ont été déterminés au cours d'une étude portant sur 48 patients adultes en bonne santé. Le cobicistat n'a pas allongé l'intervalle QTcF à des expositions 2 à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique recommandée. Une augmentation modeste de l'intervalle PR (+9,6 ms) s'est produite aux environs de la C_{max} , de 3 à 5 heures après l'administration d'une dose de cobicistat de 250 mg. On n'a pas jugé ce résultat comme étant cliniquement significatif.

Au cours d'une étude approfondie sur les intervalles QT/QTc portant sur 126 patients en bonne santé, l'élvitégravir à la dose thérapeutique ou à une dose suprathérapeutique 2 fois supérieure à la dose thérapeutique recommandée n'a pas affecté les intervalles QT/QTc et n'a pas allongé l'intervalle PR.

Au cours d'une étude approfondie sur les intervalles QT/QTc portant sur 48 patients en bonne santé, le ténofovir alafénamide à la dose thérapeutique ou à une dose suprathérapeutique 5 fois supérieure à la dose thérapeutique recommandée n'a pas affecté les intervalles QT/QTc et n'a pas allongé l'intervalle PR.

Effets sur la créatinine sérique

L'effet du cobicistat sur la créatinine sérique a été étudié au cours d'une étude de phase I portant sur des patients dont la fonction rénale était normale (ClCr estimative ≥ 80 mL/min; N = 18) et des patients qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr estimative : de 50 à 79 mL/min; N = 12). On a observé une variation statistiquement significative de la ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault par rapport au début de l'étude après 7 jours de traitement par le cobicistat à 150 mg parmi les patients dont la fonction rénale était normale ($-9,9 \pm 13,1$ mL/min) et parmi ceux qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée ($-11,9 \pm 7,0$ mL/min). Ces diminutions de la ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault étaient réversibles après l'arrêt du cobicistat. Le taux de filtration glomérulaire réel, déterminé par la clairance de la molécule-sonde iohexol, n'a pas changé par rapport au début de l'étude à la suite du traitement par le cobicistat chez les patients dont la fonction rénale était normale et les patients qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée; cela indique que le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine, qui se traduit par une réduction de la ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault, sans affecter le taux de filtration glomérulaire réel.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

GENVOYA : à la suite de l'administration orale avec de la nourriture chez des patients adultes infectés par le VIH-1, on a observé des concentrations plasmatiques maximales 4 heures après la dose pour l'élvitégravir, 3 heures après la dose pour le cobicistat, 3 heures après la dose pour l'emtricitabine et 1 heure après la dose pour le ténofovir alafénamide (voir le Tableau 11 pour consulter les paramètres pharmacocinétiques supplémentaires).

Tableau 11. Paramètres pharmacocinétiques de l'exposition à l'élvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide et à son métabolite (ténofovir) à la suite de l'administration de GENVOYA par voie orale, avec de la nourriture, chez des adultes infectés par le VIH

Paramètre Moyenne (CV en %)	Elvitégravir ^a	Cobicistat ^b	Emtricitabine ^b	Ténofovir alafénamide ^c	Ténofovir ^d
C _{max} (microgramme par mL)	1,7 (22,5)	1,1 (35,6)	1,9 (27,1)	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
ASC _{tau} (microgramme·heure par mL)	23,0 (32,5)	8,3 (46,1)	12,7 (35,3)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
C _{résiduelle} (microgramme par mL)	0,45 (57,7)	0,05 (262,8)	0,14 (174,2)	S.O.	0,01 (28,5)

CV = coefficient de variation; S.O. = sans objet

a. De l'analyse pharmacocinétique de la population, N = 419.

b. De l'analyse pharmacocinétique intensive, N = 61 à 62, sauf pour la C_{résiduelle} du cobicistat, N = 53.

c. De l'analyse pharmacocinétique de la population, N = 539.

d. De l'analyse pharmacocinétique de la population dans les études 104 et 111, N = 841.

Distribution :

Elvitégravir

La liaison de l'élvitégravir aux protéines plasmatiques humaines est de 98 à 99 % et est indépendante de la concentration du médicament sur la fourchette de 1 ng/mL à 1,6 µg/mL. Le rapport moyen de la concentration du médicament dans le plasma et dans le sang était de 1,37.

Cobicistat

La liaison du cobicistat aux protéines plasmatiques humaines est de 97 à 98 %, et le rapport moyen de la concentration du médicament dans le plasma et dans le sang était de 2.

Emtricitabine

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines est < 4 % et est indépendante de la concentration sur la fourchette de 0,02 à 200 µg/mL. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen de la concentration du médicament dans le plasma et dans le sang était de ~ 1,0 et le rapport moyen de la concentration du médicament dans le sperme et dans le plasma était de ~ 4,0.

Ténofovir alafénamide

La liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est < 0,7 % et est indépendante de la concentration sur la fourchette de 0,01 à 25 µg/mL. La liaison du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons prélevés au cours des études cliniques était d'environ 80 %.

Métabolisme :

Elvitégravir

La majeure partie du métabolisme de l'elvitégravir se produit par l'intermédiaire des enzymes CYP3A. L'elvitégravir subit également une glycurono-conjugaison par l'intermédiaire des enzymes UGT1A1/3.

Cobicistat

Le cobicistat est métabolisé par le CYP3A et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6; il ne subit pas de glycurono-conjugaison.

Emtricitabine

L'emtricitabine n'est pas métabolisée de manière significative.

Ténofovir alafénamide

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure du ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant plus de 80 % de la dose administrée par voie orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (principal métabolite) par la cathepsine A dans les cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) [y compris les lymphocytes et les autres cellules cibles du VIH] et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. Le ténofovir alafénamide est un substrat des protéines de transport P-gp et BCRP; il est très peu métabolisé par le CYP3A4. L'exposition au ténofovir alafénamide est restée identique à la suite de l'administration concomitante d'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A.

In vivo, le ténofovir alafénamide est hydrolysé dans les cellules et forme le ténofovir (principal métabolite), qui se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite actif appelé ténofovir diphosphate. Au cours des études cliniques sur l'homme, une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide dans GENVOYA a entraîné des concentrations de ténofovir diphosphate plus de 4 fois supérieures dans les PBMC et des concentrations de ténofovir plus de 90 % inférieures dans le plasma par rapport à une dose orale de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil dans STRIBILD.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. Le ténofovir alafénamide n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

Élimination :

Elvitégravir

La demi-vie plasmatique terminale médiane de l'elvitégravir est d'environ 12,9 heures. Après l'administration d'une dose unique de [¹⁴C] elvitégravir (administrée en concomitance avec 100 mg de ritonavir), respectivement 94,8 % et 6,7 % de la dose administrée ont été excrétés dans les selles et dans l'urine.

Cobicistat

La demi-vie plasmatique terminale médiane du cobicistat est d'environ 3,5 heures. Après l'administration d'une dose unique de [¹⁴C] cobicistat suivant l'administration de doses multiples de cobicistat pendant 6 jours, respectivement 86,2 % et 8,2 % de la dose administrée ont été excrétés dans les selles et dans l'urine.

Emtricitabine

L'emtricitabine est principalement excrétée dans l'urine, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est éliminé après avoir été métabolisé en ténofovir. Le ténofovir est éliminé de l'organisme dans les selles et dans l'urine, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. La demi-vie plasmatique médiane respective du ténofovir alafénamide et du ténofovir est de 0,51 heure et de 32,37 heures. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure; moins de 1 % de la dose est excrétée dans l'urine. La demi-vie du ténofovir diphosphate, métabolite pharmacologiquement actif, est de 150 à 180 heures dans les PBMC.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (de 6 ans et plus à moins de 18 ans)**

Les expositions à l'élvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide obtenues chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans qui ont reçu GENVOYA dans l'étude 106 (voir Tableau 12) étaient similaires aux expositions obtenues chez des adultes n'ayant jamais reçu de traitement (voir Tableau 11) à la suite de l'administration de GENVOYA.

Tableau 12. Valeurs des paramètres pharmacocinétiques de l'élvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide (TAF) et de son métabolite, le ténofovir, à la suite de l'administration orale de doses multiples de GENVOYA à des patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans infectés par le VIH^a

Valeurs moyennes des paramètres (CV en %)	Elvitégravir	Cobicistat	Emtricitabine	Ténofovir alafénamide	Ténofovir
C _{max} (microgramme par mL)	2,2 (19,2)	1,2 (35,0)	2,3 (22,5)	0,17 (64,4)	0,02 (23,7)
ASC _{tau} (microgramme•heure par mL)	23,8 (25,5)	8,2 ^b (36,1)	14,4 (23,9)	0,20 ^b (50,0)	0,29 ^b (18,8)
C _{résiduelle} (microgramme par mL)	0,30 (81,0)	0,03 ^c (180,0)	0,10 ^b (38,9)	S.O.	0,01 (21,4)

CV = coefficient de variation; S.O. = sans objet

a. De l'analyse pharmacocinétique intensive menée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 qui n'avaient jamais été traités et qui faisaient partie de la cohorte 1 de l'étude 106 (N = 24).

b. N = 23

c. N = 15

Les expositions à l'élvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide obtenues chez 23 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 12 ans (et pesant au moins 25 kg) qui ont reçu GENVOYA dans le cadre de l'étude 106 (Tableau 13) étaient généralement plus élevées (20 à 80 %) que celles obtenues chez les adultes (Tableau 11); ces hausses n'étaient toutefois pas considérées comme pertinentes sur le plan clinique étant donné que le profil d'innocuité était comparable chez les patients adultes et pédiatriques.

Tableau 13. Valeurs des paramètres pharmacocinétiques de l'élvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide (TAF) et de son métabolite, le ténofovir, à la suite de l'administration orale de doses multiples de GENVOYA à des patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 12 ans^a

Valeurs moyennes des paramètres (CV en %)	Elvitégravir	Cobicistat	Emtricitabine	Ténofovir alafénamide	Ténofovir
C _{max} (microgramme par mL)	3,1 (38,7)	2,1 (46,7)	3,4 (27,0)	0,31 (61,2)	0,03 (20,8)
ASC _{tau} (microgramme·heure par mL)	33,8 ^b (57,8)	15,9 ^c (51,7)	20,6 ^b (18,9)	0,33 (44,8)	0,44 (20,9)
C _{résiduelle} (microgramme par mL)	0,37 (118,5)	0,1 (168,7)	0,11 (24,1)	S.O.	0,02 (24,9)

CV = coefficient de variation; S.O. = sans objet

- a. De l'analyse pharmacocinétique intensive menée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 qui présentaient une suppression virologique et qui faisaient partie de la cohorte 2 de l'étude 106 (N = 23).
 b. N = 22
 c. N = 20

- **Personnes âgées (65 ans et plus)**

L'analyse pharmacocinétique / pharmacodynamique de la population chez les patients infectés par le VIH dans les essais de phases II et III sur GENVOYA a montré que dans la tranche d'âge étudiée (de 8 à 82 ans), l'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur les expositions au ténofovir alafénamide.

- **Sexe**

On n'a observé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les hommes et les femmes en ce qui concerne l'élvitégravir stimulé par le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide.

- **Origine ethnique**

Elvitégravir, cobicistat et ténofovir alafénamide : L'analyse pharmacocinétique de la population chez les patients infectés par le VIH-1 a indiqué que la race n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'élvitégravir stimulé par le cobicistat, au cobicistat ou au ténofovir alafénamide.

Emtricitabine : On n'a relevé aucune différence pharmacocinétique liée à la race à la suite de l'administration d'emtricitabine.

- **Insuffisance hépatique**

Elvitégravir et cobicistat : On a étudié la pharmacocinétique de l'elvitégravir stimulé par le cobicistat chez des patients en bonne santé et des patients présentant une insuffisance hépatique modérée. On n'a observé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative en ce qui concerne l'elvitégravir ou le cobicistat entre les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et les patients en bonne santé. Aucun ajustement posologique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. On n'a pas étudié l'effet de l'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat.

Emtricitabine : On n'a pas étudié la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; toutefois, l'emtricitabine est peu métabolisée par les enzymes hépatiques, de sorte que l'incidence de l'insuffisance hépatique devrait être limitée.

Ténofovir alafénamide : On n'a pas observé de changements cliniquement pertinents de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave; aucun ajustement posologique du ténofovir alafénamide n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale**

Insuffisance rénale légère à modérée (ClCr estimative ≥ 30 et < 70 mL/min)

On a évalué l'innocuité, la réponse virologique et la réponse immunologique de GENVOYA chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault de 30 à 69 mL/min) chez 242 patients présentant une suppression virologique et chez 6 patients n'ayant jamais reçu de traitement au cours d'un essai ouvert, l'étude 112. Le profil d'innocuité de GENVOYA chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée était similaire à celui de patients dont la fonction rénale était normale.

Insuffisance rénale grave (ClCr estimative ≥ 15 et < 30 mL/minute)

Aucune différence pertinente sur le plan clinique de la pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat, du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les patients sains et ceux qui présentaient une insuffisance rénale grave (ClCr estimative ≥ 15 et < 30 mL/minute) dans les études de phase I portant sur l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat et sur le ténofovir alafénamide, respectivement. Dans une étude de phase I distincte sur l'emtricitabine seule, l'exposition à l'emtricitabine a augmenté chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. On n'a pas établi l'innocuité de GENVOYA chez les sujets dont la ClCr estimative est ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min.

Insuffisance rénale au stade terminal (ClCr estimative < 15 mL/minute)

Chez 12 sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (ClCr estimative < 15 mL/minute) traités de façon chronique par hémodialyse et qui ont reçu GENVOYA dans le cadre de l'étude 1825, l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir était considérablement plus élevée que chez les sujets dont la fonction rénale était normale. Cependant, le profil d'innocuité de GENVOYA chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal traités de façon chronique par hémodialyse était similaire à celui obtenu chez les sujets dont la fonction rénale était normale. Aucune différence pertinente sur le plan clinique de la pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat ou du ténofovir alafénamide n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et ceux dont la fonction rénale était normale.

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur l'elvitégravir, le cobicistat ou le ténofovir alafénamide chez les patients qui ne sont pas traités de façon chronique par hémodialyse dont la ClCr estimative est < 15 mL/min.

- **Coinfection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C**

Elvitégravir : Des données limitées provenant de l'analyse pharmacocinétique de la population (N = 24) ont indiqué que l'infection par le virus de l'hépatite B ou C n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir stimulé par le cobicistat.

Cobicistat : Les données pharmacocinétiques provenant des essais cliniques ne suffisent pas pour déterminer l'effet de l'infection par le virus de l'hépatite B ou C sur la pharmacocinétique du cobicistat.

Emtricitabine et ténofovir alafénamide : On n'a pas entièrement évalué la pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer au-dessous de 30 °C (86 °F).

- Garder le contenant hermétiquement fermé.
- Ne délivrer que dans le contenant d'origine.
- Ne pas utiliser si le sceau du flacon est brisé ou manquant.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

GENVOYA est un traitement d'association à dose fixe à comprimé unique contenant de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et de l'hémifumarate de ténofovir alafénamide. L'elvitégravir est inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (ITBI) du VIH-1. Le cobicistat est un inhibiteur par mécanisme des enzymes du cytochrome P450 (CYP) de la sous-famille du CYP3A. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de synthèse de la cytidine. Le ténofovir alafénamide, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), est un promédicament du ténofovir converti *in vivo* en ténofovir, et un analogue nucléosidique acyclique du phosphanate (nucléotide) de l'adénosine 5'-monophosphate.

Elvitégravir

Substance pharmaceutique

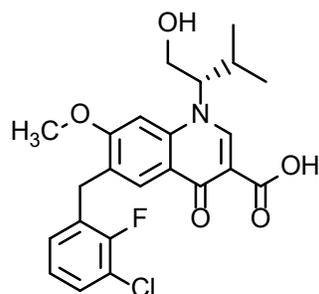
Nom propre : Elvitégravir (USAN)

Nom chimique : acide 3-quinoléine carboxylique, 6-[(3-chloro-2-fluorophényle)_méthyle]-1,4-dihydro-1-[(1 S)-1-(hydroxyméthyle)-2-méthylpropyle]-7-méthoxy-4-oxo

Formule moléculaire : C₂₃H₂₃ClFNO₅

Masse moléculaire : 447,9

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : L'elvitégravir est une poudre blanche à jaune pâle.

Solubilité : La solubilité est d'environ 0,0003 mg/mL dans l'eau à 20 °C. Le coefficient de partage (log P) ne peut être établi en raison de sa faible solubilité dans les milieux aqueux, et le pKa est de 6,6 (acide carboxylique).

Cobicistat

Substance pharmaceutique

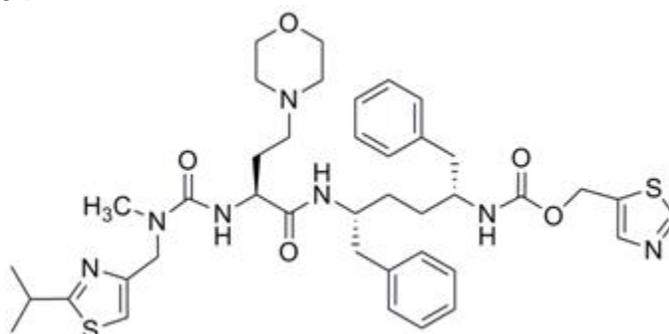
Nom propre : Cobicistat (USAN)

Nom chimique : 1,3-Thiazol-5-ylméthyl [(2R,5R)-5-[[[(2S)-2-[(méthyl{2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]méthyl}carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino]-1,6-diphénylhexan-2-yl]carbamate

Formule moléculaire : C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

Masse moléculaire : 776,0

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le cobicistat est adsorbé dans le dioxyde de silicium. Le cobicistat est un solide blanc à jaune pâle.

Solubilité : La solubilité est d'environ 0,1 mg/mL dans l'eau à 20 °C. Le coefficient de partage (log P) est de 4,3 dans un tampon de n-octanol/phosphate (pH de 8,5) et le pKa est pKa1 = 1,8 (groupe thiazole), pKa2 = 2,5 (groupe alkylthiazole), pKa3 = 6,4 (groupe morpholino).

Emtricitabine

Substance pharmaceutique

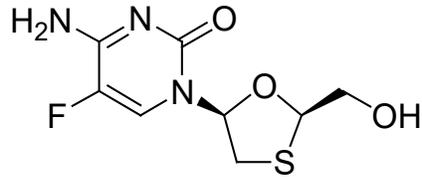
Nom propre : Emtricitabine (USAN)

Nom chimique : 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

Formule moléculaire : C₈H₁₀FN₃O₃S

Masse moléculaire : 247,24

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : L'emtricitabine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : La solubilité est d'environ 112 mg/mL dans l'eau à 25 °C.
Le coefficient de partage (log P) est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

Ténofovir alafénamide

Substance pharmaceutique

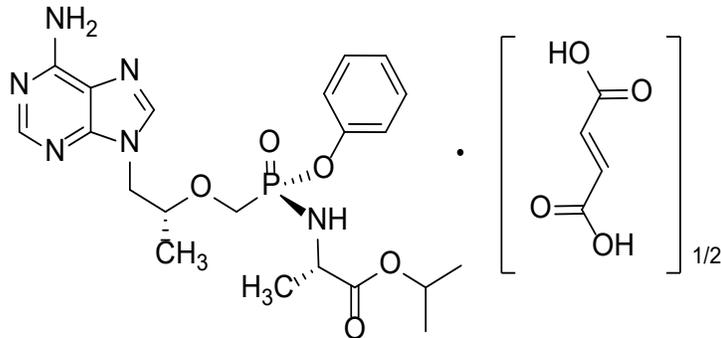
Nom propre : Hémifumarate de ténofovir alafénamide
Fumarate de ténofovir alafénamide (USAN)

Nom chimique : Propan-2-yl N-[(S)-({[(2R)-1-(6-amino-9H-purine-9-yl)propan-2-yl]-oxy}méthyl)(phénoxy)phosphoryl]-l-alaninate, (2E)-but-2-ènedioate (2:1)

Formule moléculaire : C₂₁H₂₉O₅N₆P•1/2(C₄H₄O₄)

Masse moléculaire : 534,5

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : L'hémifumarate de TAF est une poudre blanche à blanc cassé ou brun clair.

Solubilité : La solubilité de l'hémifumarate de TAF dans l'eau, à un pH de 8,0 (tampon de phosphate de 50 mM) à 20 °C est de 4,86 mg/mL. Le coefficient de partage (log P) est de 1,6 et le pKa est de 3,96.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance aux composants individuels de GENVOYA

Description des études cliniques

L'efficacité et l'innocuité de GENVOYA chez les adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement sont basées sur les données recueillies sur 48 semaines provenant de deux études en double insu, à répartition aléatoire contrôlées par agent actif, l'étude 104 et l'étude 111 (N = 1 733). L'efficacité et l'innocuité de GENVOYA chez les adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique sont basées sur les données recueillies sur 48 semaines provenant d'une étude ouverte à répartition aléatoire contrôlée par agent actif, l'étude 109 (N = 1 436).

L'efficacité et l'innocuité de GENVOYA chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée sont basées sur les données recueillies sur 24 semaines provenant d'une étude ouverte, l'étude 112 (N = 242).

L'efficacité et l'innocuité de GENVOYA chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique et atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal traités de façon chronique par hémodialyse sont basées sur les données recueillies sur 48 semaines dans le cadre d'une étude ouverte comportant un seul groupe, l'étude 1825 (N = 55).

L'efficacité et l'innocuité de GENVOYA chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement âgés de 12 à moins de 18 ans (et pesant au moins 35 kg) sont basées sur les données recueillies sur 24 semaines provenant d'une étude ouverte, l'étude 106 (cohorte 1; N = 50).

L'efficacité et l'innocuité de GENVOYA chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique âgés de 6 à moins de 12 ans (et pesant au moins 25 kg) sont basées sur les données recueillies sur 24 semaines provenant d'une étude ouverte, l'étude 106 (cohorte 2; N = 23).

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement

Dans les études 104 et 111, les patients ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 1:1 et ont reçu soit GENVOYA (N = 866) une fois par jour, soit STRIBILD (150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil; N = 867) une fois par jour.

Dans les études 104 et 111, l'âge moyen était de 36 ans (fourchette de 18 à 76), 85 % des sujets étaient de sexe masculin, 57 % étaient de race blanche, 25 % étaient de race noire et

10 % étaient de race asiatique. Parmi ces patients, 19 % se sont déclarés être d'origine hispanique ou latino-américaine. La concentration plasmatique moyenne initiale de l'ARN du VIH-1 était de 4,5 log₁₀ copies/mL (fourchette de 1,3 à 7,0). La numération lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 427 cellules/mm³ (fourchette de 0 à 1 360); 13 % des sujets présentaient une numération lymphocytaire CD4+ < 200 cellules/mm³. Parmi ces patients, 23 % affichaient une charge virale initiale > 100 000 copies/mL.

Pour consulter les caractéristiques démographiques et initiales des études 104 et 111, voir le Tableau 14.

Tableau 14. Caractéristiques démographiques et initiales regroupées des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral inscrits aux études 104 et 111

	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	33 (de 18 à 74)	35 (de 18 à 76)
Sexe		
Masculin	733	740
Féminin	133	127
Race		
Amérindien/natif de l'Alaska	5	8
Blanche	485	498
Noire	223	213
Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique	5	4
Asiatique	91	89
Autre	57	55
Caractéristiques initiales de la maladie		
Concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 log ₁₀ copies/mL (fourchette)	4,58 (de 2,57 à 6,89)	4,58 (de 1,28 à 6,98)
Pourcentage de patients dont la charge virale est ≤ 100 000 copies/mL	77,4	77,5
Pourcentage de patients dont la charge virale est > 100 000 à ≤ 400 000 copies/mL	17,0	17,8
Pourcentage de patients dont la charge virale est > 400 000 copies/mL	5,7	4,7
Numération lymphocytaire CD4+ médiane initiale/μL (fourchette)	404 (de 0 à 1 311)	406 (de 1 à 1 360)
Pourcentage de patients dont la numération lymphocytaire CD4+ est < 200 cellules/mm ³	13,0	13,5
Statut du VIH		
Asymptomatique	779	800
Infection par le VIH symptomatique	53	34
SIDA	31	29
Inconnu	3	4
CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault (mL/min), médiane (Q1, Q3)	117,0 (99,6, 135,6)	113,9 (99,0, 133,6)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)		
Grade 0	778	780
Grade 1	80	67
Grade 2	8	18

	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)
Grade 3	0	1
-Manquant-	0	1

Dans les deux études, les patients ont été stratifiés en fonction de l'ARN du VIH-1 initial ($\leq 100\ 000$ copies/mL, $> 100\ 000$ copies/mL à $\leq 400\ 000$ copies/mL, ou $> 400\ 000$ copies/mL), par numération lymphocytaire CD4 (< 50 cellules/ μ L, de 50 à 199 cellules/ μ L ou ≥ 200 cellules/ μ L), et par région (États-Unis ou hors États-Unis).

Les résultats du traitement dans les études 104 et 111 jusqu'aux semaines 48 et 144 sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15. Résultats virologiques regroupés des études 104 et 111 aux semaines 48^a et 144^b

	Semaine 48		Semaine 144	
	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)
Succès virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %	84 %	80 %
Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : de -0,7 % à 4,7 %)		4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %)	
Échec virologique ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Aucune donnée virologique à la semaine 48 ou à la semaine 144	4 %	6 %	11 %	16 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres motifs, dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Proportion (%) de patients dont l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, par sous-groupe				
Âge				
Moins de 50 ans	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
50 ans et plus	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Sexe				
Masculin	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Féminin	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Race				
Noire	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Non noire	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Charge virale initiale				
≤ 100 000 copies/mL	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 copies/mL	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Numération lymphocytaire CD4+ initiale				
< 200 cellules/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 cellules/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)

a. La semaine 48 se situait entre le jour 294 et le jour 377 (inclusivement).

b. La semaine 144 se situait entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclusivement).

- c. Comprend les patients qui présentaient au moins 50 copies/mL à la semaine 48 ou à la semaine 144, les patients qui ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude pour cause de manque ou de perte d'efficacité, ainsi que les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un effet indésirable (EI), le décès ou le manque ou la perte d'efficacité et qui, au moment de l'abandon, présentaient une charge virale \geq 50 copies/mL.
- d. Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour cause d'EI ou de décès à n'importe quel moment depuis le jour 1 et sur toute la période, si cela entraînait l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période précisée.
- e. Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un EI, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité; par exemple, retrait du consentement, perte de vue au suivi, etc.

GENVOYA a répondu aux critères de non-infériorité, permettant d'obtenir un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL aux semaines 48 et 96, par comparaison avec STRIBILD. Puis, à la semaine 144, GENVOYA s'est révélé supérieur à STRIBILD sur le plan statistique ($p = 0,021$) en permettant d'obtenir un ARN du VIH-1 de moins de 50 copies/mL. Dans les études 104 et 111, les IC à 95 % des différences de succès virologique entre les groupes de traitement comprenaient des valeurs nulles pour la plupart des sous-groupes évalués, ce qui laisse entendre l'absence de toute différence entre les traitements.

Dans les études 104 et 111, l'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ du début de l'étude aux semaines 48, 96 et 144 était de 230, 280 et 326 cellules/mm³, respectivement chez les patients traités par GENVOYA et de 211, 266 et 305 cellules/mm³, respectivement chez les patients traités par STRIBILD ($p = 0,024$, $p = 0,14$ et $p = 0,06$ aux semaines 48, 96 et 144, respectivement).

Densité minérale osseuse

Dans une analyse regroupée des études 104 et 111, les effets de GENVOYA comparés à ceux de STRIBILD sur la densité minérale osseuse (DMO) du début de l'étude aux semaines 48, 96 et 144 ont été évalués par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA). Comme l'illustre le Tableau 16, chez les patients pour qui il existe des mesures au début de l'étude et aux semaines 48, 96 et 144 (semaine 48 : N = 780 et 784 dans le groupe sous GENVOYA et N = 767 et 773 dans le groupe sous STRIBILD pour la hanche et la colonne vertébrale respectivement; semaine 96 : N = 716 et 722 dans le groupe sous GENVOYA et N = 711 et 714 dans le groupe sous STRIBILD pour la hanche et la colonne vertébrale respectivement; semaine 144 : N = 690 et 702 dans le groupe sous GENVOYA et N = 683 et 686 dans le groupe sous STRIBILD, pour la hanche et la colonne vertébrale respectivement), on a constaté des diminutions moins importantes de la DMO dans le groupe sous GENVOYA par rapport au groupe sous STRIBILD.

Tableau 16. Mesures de la densité minérale osseuse dans les études 104 et 111 (analyse aux semaines 48, 96 et 144)

	Semaine 48				Semaine 96				Semaine 144			
	GENVOYA	STRIBILD	Différence entre les traitements		GENVOYA	STRIBILD	Différence entre les traitements		GENVOYA	STRIBILD	Différence entre les traitements	
Analyse DXA de la hanche	N = 780	N = 767	Différence de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	Valeur p	N = 716	N=711	Différence de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	Valeur p	N = 690	N = 683	Différence de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	Valeur p
Variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO	-0,7 % (3,3 %)	-3,0 % (3,4 %)	2,3 % (de 2,0 à 2,6)	p < 0,001	-0,7 % (3,9 %)	-3,3 % (4,0 %)	2,6 % (2,2 à 3,0)	p < 0,001	-0,8 % (4,4 %)	-3,4 % (4,3 %)	2,6 % (2,2 à 3 1)	p < 0,001
Patients présentant une variation catégorique :												
Diminution de la DMO > 3 %	17 %	50 %	--	--	23 %	56 %	--	--	28 %	55 %	--	--
Augmentation de la DMO > 3 %	7 %	3 %			12 %	6 %			13 %	6 %		
Patients sans diminution de la DMO (au moins aucun % de changement)	35 %	14 %	--	--	39 %	16 %	--	--	40 %	19 %	--	--
Analyse DXA de la colonne lombaire	N = 784	N = 773			N = 722	N = 714			N = 702	N = 686		
Variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO	-1,3 % (3,1 %)	-2,9 % (3,2 %)	1,6 % (de 1,2 à 1,9)	p < 0,001	-1,0 % (3,7 %)	-2,8 % (3,9 %)	1,8 % (1,4 à 2,2)	p < 0,001	-0,9 % (4,1 %)	-3,0 % (4,3 %)	2,0 % (1,6 à 2,5)	p < 0,001

	Semaine 48				Semaine 96				Semaine 144			
	GENVOYA	STRIBILD	Différence entre les traitements		GENVOYA	STRIBILD	Différence entre les traitements		GENVOYA	STRIBILD	Différence entre les traitements	
Patients présentant une variation catégorique : Diminution de la DMO > 3 % Augmentation de la DMO > 3 %	27 %	46 %	--	--	26 %	48 %	--	--	30 %	49 %	--	--
	7 %	3 %			11 %	6 %			13 %	7 %		
Patients sans diminution de la DMO (au moins aucun % de changement)	34 %	17 %	--	--	37 %	21 %	--	--	39 %	22 %	--	--

Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire et innocuité pour les reins

On a effectué des analyses de laboratoire dans les études 104 et 111 pour comparer l'effet de TAF, administré sous forme de composant de GENVOYA, avec celui du ténofovir DF, administré sous forme de composant de STRIBILD, sur les paramètres des essais rénaux en laboratoire. Comme le montre le Tableau 17, la créatinine sérique, le rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU), le rapport albumine/créatinine urinaire (RACU), le rapport protéine RBP/créatinine urinaire et le rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire affichaient une augmentation statistiquement significative supérieure dans le groupe sous STRIBILD à celle du groupe sous GENVOYA. Aucun cas de syndrome de Fanconi ou de tubulopathie rénale proximale (TRP) n'a été détecté dans le groupe sous GENVOYA jusqu'à la semaine 144.

Tableau 17. Variation des résultats des analyses de laboratoire sur la fonction rénale par rapport au début de l'étude dans les études 104 et 111 (analyse aux semaines 48, 96 et 144)

	Semaine 48			Semaine 96			Semaine 144		
	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)	Différence entre les traitements	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)	Différence entre les traitements	GENVOYA (N = 866)	STRIBILD (N = 867)	Différence entre les traitements
Créatinine sérique (µmol/L) ^a	7,07 ± 10,96	9,72 ± 19,18	-3,54 p < 0,001	3,54 ± 10,08	6,19 ± 11,23	2,65 p < 0,001	3,54 ± 10,61	6,19 ± 11,23	-3,54 p < 0,001
Protéinurie par bandelette réactive à l'urine ^b	31 %	37 %	p = 0,022	36 %	41 %	p = 0,034	40 %	45 %	p = 0,027
Rapport protéines/créatinine urinaire [RPCU] ^c	-3,4 %	19,8 %	p < 0,001	-9,1 %	16,2 %	p < 0,001	-10,5 %	25,2 %	p < 0,001
Rapport albumine/créatinine urinaire [ACU] ^{c,d}	-4,7 %	7,1 %	p < 0,001	-5,2 %	4,9 %	p < 0,001	- ^d	- ^d	- ^d
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^c	9,2 %	51,2 %	p < 0,001	13,8 %	74,2 %	p < 0,001	34,8 %	111 %	p < 0,001
Rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire ^c	-31,7 %	24,1 %	p < 0,001	-32,1 %	33,5 %	p < 0,001	-25,7 %	53,8 %	p < 0,001

a. Variation moyenne ± ÉT.

b. Comprend tous les grades de gravité (1 à 3).

c. Variation médiane en pourcentage.

d. Le RACU a été évalué jusqu'à la semaine 96.

Aux semaines 48, 96 et 144, la proportion de patients dans le groupe sous GENVOYA qui présentaient une hypophosphatémie de n'importe quel grade était de 3,6 %, 5,6 % et 6,8 %, respectivement, et de 4,0 %, 5,4 % et 7,6 %, respectivement dans le groupe sous STRIBILD. La variation médiane (Q1, Q3) de FePO₄ par rapport au début de l'étude était de 2,0 % (-1,2 %, 5,6 %), de 2,1 % (-1,3 %, 5,5 %) et de 3,0 % (-0,7 %, 7,2 %) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients qui recevaient GENVOYA et de 2,6 % (-0,7 %, 6,4 %), de 2,7 % (-0,8 %, 7,0 %) et de 4,1 % (0,2 %, 8,0 %) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients qui recevaient STRIBILD (p = 0,006, 0,009 et 0,001 aux semaines 48, 96 et 144, respectivement).

La variation médiane (Q1, Q3) du rapport entre le taux de réabsorption rénale tubulaire maximale du phosphate et le débit de filtration glomérulaire (TmP/DFG) par rapport au début de l'étude était de -0,2 (-0,7 mg/dL, 0,2 mg/dL), de -0,3 mg/dL (-0,9 mg/dL, 0,2 mg/dL) et de -0,4 mg/dL (-1,0 mg/dL, 0,1 mg/dL) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients qui recevaient GENVOYA, et de -0,3 (-0,7 mg/dL, 0,2 mg/dL), de -0,4 mg/dL (-0,8 mg/dL, 0,1 mg/dL) et de -0,5 mg/dL (-1,0 mg/dL, 1,0 mg/dL) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients qui recevaient STRIBILD (p = 0,21, 0,35 et 0,011 aux semaines 48, 96 et 144, respectivement).

Variations des lipides selon les analyses de laboratoire

Aux semaines 48, 96 et 144, on a observé dans les deux groupes de traitement des augmentations par rapport au début de l'étude des paramètres des lipides à jeun, soit le cholestérol total, le cholestérol LDL direct, le cholestérol HDL et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres par rapport au début de l'étude était supérieure dans le groupe sous GENVOYA en comparaison avec à celle du groupe sous STRIBILD (p < 0,001 pour la différence de cholestérol total, de cholestérol LDL direct, de cholestérol HDL et de triglycérides à jeun entre les groupes de traitement). La variation médiane (Q1, Q3) du rapport cholestérol total/cholestérol HDL du début de l'étude aux semaines 48, 96 et 144 était de 0,1 (-0,3, 0,5), de 0,1 (-0,3, 0,7) et de 0,2 (-0,3, 0,7), respectivement, dans le groupe sous GENVOYA, et de 0,0 (-0,5, 0,4), de 0,0 (-0,4, 0,5) et de 0,1 (-0,4, 0,6), respectivement, dans le groupe sous STRIBILD (p < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement, aux semaines 48 et 96; p = 0,006 à la semaine 144).

Patients infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique

Dans l'étude 109, on a évalué l'efficacité et l'innocuité du passage entre ATRIPLA (éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil [EFV/FTC/TDF]), TRUVADA (emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil [FTC/TDF]) en association avec l'atazanavir (potentialisé soit par le cobicistat, soit par le ritonavir) ou STRIBILD à GENVOYA au cours d'une étude ouverte à répartition aléatoire portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) [N = 1 436]. Les patients devaient présenter une suppression stable (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement initial pendant au moins 6 mois et n'avaient aucune mutation de résistance aux composants de GENVOYA avant l'inscription à l'étude. Les patients ont été aléatoirement répartis dans une proportion de 2:1 et soit ils sont passés à GENVOYA au début de l'étude (N = 959), soit ils ont continué à prendre leur traitement antirétroviral initial (N = 477). L'âge moyen des patients était de 41 ans (fourchette de 21 à 77), 89 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 67 % étaient de race blanche et 19 % étaient de race noire. La numération

lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 697 cellules/mm³ (fourchette de 79 à 1 951). Les caractéristiques démographiques et initiales sont présentées dans le Tableau 18.

Les patients ont été stratifiés par traitement antérieur. Au moment de la sélection, 42 % des patients recevaient TRUVADA en association avec l'atazanavir (stimulé soit par le cobicistat, soit par le ritonavir), 32 % des patients recevaient STRIBILD et 26 % des patients recevaient ATRIPLA.

Tableau 18. Caractéristiques démographiques et initiales des patients adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique dans l'étude 109

	Étude 109	
	GENVOYA (N = 959)	Traitement initial (N = 477)
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	41 (de 21 à 77)	40 (de 22 à 69)
Sexe		
Masculin	856	427
Féminin	103	50
Race		
Amérindien/natif de l'Alaska	5	2
Blanche	651	314
Noire	169	102
Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique	6	1
Asiatique	59	35
Autre	67	22
Interdit	2	1
Traitement antérieur		
STB	306	153
ATR	251	125
ATV/stimulé + TVD	402	199
Caractéristiques initiales de la maladie		
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	943	466
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/µL), médiane (Q1, Q3)	675 (520, 833)	662 (525, 831)
CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault (mL/min), médiane (Q1, Q3)	105,7 (89,4, 126,0)	107,7 (88,7, 128,2)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)		
Grade 0	873	430
Grade 1	81	44
Grade 2	4	3
Grade 3	0	0
-Manquant-	1	0

STB : STRIBILD; ATR : ATRIPLA; ATV : atazanavir; TVD : TRUVADA

Les résultats du traitement dans l'étude 109 jusqu'aux semaines 48 et 96 sont présentés dans le Tableau 19.

Tableau 19. Résultats virologiques de l'étude 109 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)
Succès virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	97 %	93 %	93 %	89 %
Différence entre les traitements	4,1 % (IC à 95 % : de 1,6 % à 6,7 %)		3,7 % (IC à 95 % : de 0,4 % à 7,0 %)	
Valeur p	p < 0,001		p = 0,017	
Échec virologique ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL^c	1 %	1 %	2 %	2 %
Aucune donnée virologique à la semaine 48	2 %	6 %	5 %	9 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^d	1 %	1 %	1 %	3 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres motifs et dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e	1 %	4 %	3 %	6 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	0 %	≤ 1 %	1 %	< 1 %

a. La semaine 48 se situait entre le jour 294 et le jour 377 (inclusivement).

b. La semaine 96 se situait entre le jour 630 et le jour 713 (inclusivement).

c. Comprend les patients qui présentaient ≥ 50 copies/mL à la semaine 48, les patients qui ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude pour cause de manque ou de perte d'efficacité, ainsi que les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un effet indésirable (EI), le décès ou le manque ou la perte d'efficacité et qui, au moment de l'abandon, présentaient une charge virale ≥ 50 copies/mL.

d. Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour cause d'EI ou de décès à n'importe quel moment depuis le jour 1 et sur toute la période, si cela entraînait l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période précisée.

e. Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un EI, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité; par exemple, retrait du consentement, perte de vue au suivi, etc.

Le passage à GENVOYA s'est révélé supérieur à la semaine 48 (p < 0,001) et à la semaine 96 (p = 0,017) pour le maintien du taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par comparaison avec les patients qui ont continué à recevoir leur traitement initial.

L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ du début de l'étude à la semaine 48 et à la semaine 96 était de 35 cellules/mm³ et de 60 cellules/mm³, respectivement, chez les patients traités par GENVOYA, et de 24 cellules/mm³ et 42 cellules/mm³, respectivement, chez les patients qui avaient continué à prendre leur traitement initial.

Densité minérale osseuse : On a évalué par DXA les variations de la DMO entre le début de l'étude et la semaine 48 chez les patients pour lesquels on dispose de mesures au début de l'étude et à la semaine 48 (N = 869 et N = 881 dans le groupe sous GENVOYA, et N = 428 et N = 436 chez les patients qui avaient continué à prendre leur traitement initial, respectivement pour la hanche et la colonne vertébrale). On a évalué par DXA les variations de la DMO entre le début de l'étude et la semaine 96 chez les patients pour lesquels on dispose de mesures au début de l'étude et à la semaine 96 (N = 809 et N = 821 dans le groupe sous GENVOYA, et N = 396 et N = 401 chez les patients qui avaient continué à prendre leur traitement initial, respectivement pour la hanche et la colonne vertébrale). Les résultats pour les semaines 48 et 96 sont résumés dans le Tableau 20.

Les variations moyennes (ÉT) de la DMO entre le début de l'étude et la semaine 96 étaient de 2,4 % (3,6) et de 2,1 % (3,8) dans le groupe sous GENVOYA et de -0,5 % (3,4) et de -0,1 % (3,5) dans le groupe recevant l'association FTC/TDF + 3^e agent du traitement initial, pour la hanche et la colonne vertébrale, respectivement ($p < 0,001$ pour ce qui est de la différence entre les groupes de traitement à la semaine 96).

Tableau 20. Mesures de la densité minérale osseuse dans l'étude 109 (analyse aux semaines 48 et 96)

	Semaine 48				Semaine 96			
	GENVOYA	Traitement initial	Différence entre les traitements		GENVOYA	Traitement initial	Différence entre les traitements	
Analyse DXA de la hanche	N = 869	N = 428	Différence de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	Valeur p	N = 809	N = 396	Différence de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	Valeur p
Variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO	1,5 % (2,7 %)	-0,3 % (2,8 %)	1,8 % (de 1,5 à 2,1)	p < 0,001	2,4 % (3,6 %)	-0,5 % (3,4 %)	2,9 % (2,5 à 3,3)	p < 0,001
Patients présentant une variation catégorique :								
Diminution de la DMO > 3 %	3 %	13 %	--		2 %	15 %	--	
Augmentation de la DMO > 3 %	21 %	7 %			35 %	9 %		
Patients sans diminution de la DMO (au moins aucun % de changement)	78 %	46 %	--		82 %	43 %	--	
Analyse DXA de la colonne lombaire	N = 881	N = 436			N = 821	N = 401		
Variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO	1,6 % (3,8 %)	-0,4 % (4,1 %)	2,0 % (de 1,5 à 2,4)	p < 0,001	2,1 % (3,8 %)	-0,1 % (3,5 %)	2,2 % (1,8 à 2,6)	p < 0,001
Patients présentant une variation catégorique :								
Diminution de la DMO > 3 %	8 %	19 %	--		6 %	17 %	--	
Augmentation de la DMO > 3 %	33 %	13 %			37 %	18 %		
Patients sans diminution de la DMO (au moins aucun % de changement)	74 %	47 %	--		75 %	47 %	--	

Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire et innocuité pour les reins

Par rapport au début de l'étude, on a constaté une diminution de la protéinurie (RPCU), de l'albuminurie (RACU) et de la protéinurie tubulaire (rapport protéine RBP/créatinine urinaire et rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire), ainsi que d'autres mesures du dysfonctionnement des tubules rénaux proximaux (y compris la fraction excrétée de l'acide urique [FEAU]) chez les patients recevant GENVOYA, comparativement à une augmentation par rapport au début de l'étude chez les patients qui ont continué à prendre leur traitement initial à base de TDF, ce qui indique collectivement une incidence réduite de TAF sur la fonction des tubules rénaux proximaux. À la semaine 96, la variation médiane en pourcentage de la RPCU était de -26 % par rapport à 9 %; pour la RACU, elle était de -14 % par rapport à 11 %. À la semaine 48, la variation médiane en pourcentage du rapport protéine RBP/créatinine urinaire était de -33 % par rapport à 18 %; pour le rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire, elle était de -52 % par rapport à 19 %. La valeur p était < 0,001 pour toutes les comparaisons. Aucun cas de syndrome de Fanconi ou de TRP n'a été détecté chez les patients passant à GENVOYA jusqu'à la semaine 96.

Patients infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale

Étude 112 : patients adultes présentant une suppression virologique et atteints d'insuffisance rénale

Dans l'étude 112, on a évalué l'efficacité et l'innocuité de GENVOYA dans une étude clinique ouverte au cours de laquelle 242 patients infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault entre 30 et 69 mL/minute) qui sont passés à GENVOYA, comme indiqué dans le Tableau 21. Les patients avaient présenté une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) pendant au moins 6 mois avant de passer à GENVOYA.

L'âge moyen était de 58 ans (fourchette de 24 à 82), et 63 patients (26 %) étaient âgés de 65 ans et plus. Parmi les patients, 79 % étaient de sexe masculin, 63 % étaient de race blanche, 18 % étaient de race noire et 14 % étaient asiatiques. Treize pour cent des patients se sont déclarés d'origine hispanique ou latino-américaine. Au début de l'étude, la ClCr estimative médiane était de 56 mL/minute, et 33 % des patients affichaient une ClCr estimative de 30 à 49 mL/minute. La numération lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 664 cellules/mm³ (fourchette de 126 à 1 813).

Tableau 21. Caractéristiques démographiques et initiales des patients adultes infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique dans l'étude 112

	Étude 112	
	Cohorte 1 : patients ayant déjà été traités par TAR	
	Début de l'étude CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault < 50 mL/min (N = 80)	Début de l'étude CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault ≥ 50 mL/min (N = 162)
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	59 (de 31 à 82)	58 (de 24 à 76)
Sexe		
Masculin	59	133
Féminin	21	29
Race		
Amérindien/natif de l'Alaska	1	0
Blanche	39	113
Noire	14	30
Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique	0	2
Asiatique	23	11
Autre	3	4
Interdit	0	2
Caractéristiques initiales de la maladie		
Catégories de l'ARN du VIH-1 (copies/mL)		
< 50	78	158
≥ 50 à ≤ 100 000	2	4
> 100 000 à ≤ 400 000	0	0
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/μL), médiane (Q1, Q3)	622 (449, 844)	635 (461, 797)
Statut du VIH		
Asymptomatique	46	134
Infection par le VIH symptomatique	18	10
SIDA	16	18
CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault ^b (mL/min), médiane (Q1, Q3)	42,6 (37,7, 45,7)	60,3 (55,5, 65,0)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)		
Grade 0	45	118
Grade 1	23	33
Grade 2	12	11
Grade 3	0	0

Lors d'une sous-étude, les patients qui recevaient GENVOYA (N = 32) n'ont affiché aucune variation du débit de filtration glomérulaire réel (mesuré par la clairance de l'iohexol) entre le début de l'étude et la semaine 24.

À la semaine 24, 95,0 % des patients (230/242) avaient maintenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après être passés à GENVOYA. Trois patients ont présenté un échec virologique à la semaine 24. À la semaine 96, 88,4 % des patients (214/242) avaient maintenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après être passés à GENVOYA. À la semaine 144,

83,1 % des patients (197/237) avaient maintenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après être passés à GENVOYA; 14,8 % des patients n'avaient aucune donnée virologique à la semaine 144. Dans toute la population de l'étude, 5 patients ont présenté un échec virologique à la semaine 144.

Les variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire du début de l'étude aux semaines 24, 96 et 144 chez les patients qui sont passés à GENVOYA sont présentées dans le Tableau 22. La prévalence de la protéinurie cliniquement significative (RPCU > 200 mg/g) était de 42 % au début de l'étude, puis elle a diminué pour atteindre 21 %, 18 % et 16 % aux semaines 24, 96 et 144, respectivement. La prévalence de l'albuminurie cliniquement significative (RACU ≥ 30 mg/g) était de 49 % au début de l'étude, puis elle a chuté à 27 %, 27 % et 32 % aux semaines 24, 96 et 144, respectivement. D'autres évaluations rénales, y compris la fraction excrétée de l'acide urique, la cystatine C sérique et le phosphore sérique, ont affiché par rapport au début de l'étude de petites variations à chaque point dans le temps, jusqu'aux semaines 24, 96 et 144. Dans l'ensemble, de multiples évaluations de la fonction rénale indiquent que des changements ont été observés dès la semaine qui suit le passage à GENVOYA et ont persisté pendant 144 semaines.

Tableau 22. Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire entre le début de l'étude et les semaines 24, 96 et 144 chez les patients présentant une suppression virologique et atteints d'insuffisance rénale qui sont passés à GENVOYA dans l'étude 112 (analyses aux semaines 24, 96 et 144)

	Semaine 24	Semaine 96	Semaine 144
	GENVOYA (N = 242)		
Créatinine sérique (mg/dL) ^a	1,77 ± 22,19	-2,65 ± 24,66	-4,42 ± 25,38
Amélioration de la protéinurie par bandelette réactive à l'urine ^b	57/76 (75 %)	60/71 (85 %)	56/66 (85 %)
Rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU) ^c	-35,3 %	-37,7 %	-45,7 %
Rapport albumine/créatinine urinaire (RACU) ^c	-38,8 %	-45,5 %	-35,1 %
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^c	-56,2 %	-64,1 %	-63,8 %
Rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire ^c	-70,7 %	-83,6 %	-81,9 %

a. Variation moyenne ± ÉT.

b. Amélioration d'au moins 1 grade de toxicité par rapport au début de l'étude.

c. Variation médiane en pourcentage.

Densité minérale osseuse : Chez les patients présentant une suppression virologique atteints d'insuffisance rénale qui sont passés à GENVOYA, on a observé des augmentations moyennes du pourcentage de la DMO dans la hanche et dans la colonne vertébrale du début de l'étude et les semaines 24, 96 et 144. À la semaine 144, l'évaluation de la DMO à l'aide d'un seuil de variation par rapport au début de l'étude de 3 % a révélé que le pourcentage de patients ayant connu une augmentation de la DMO dans la hanche (38,4 % vs 9,0 %) et dans la colonne vertébrale (47,4 % vs 10,3 %) par rapport au début de l'étude était supérieur au pourcentage de patients ayant connu une diminution.

Le pourcentage moyen (ÉT) d'augmentation de la DMO observé dans la hanche et dans la colonne vertébrale entre le début de l'étude et la semaine 144 était respectivement de 3,2 % (4,9) et de 3,6 % (5,2) chez les patients qui ont cessé de prendre leur traitement à base de TDF pour passer à GENVOYA.

Les hausses de pourcentage médian (Q1, Q3) par rapport aux valeurs initiales pour ce qui est de la DMO dans la hanche et dans la colonne vertébrale étaient plus marquées chez les patients qui présentaient une suppression virologique et qui ont cessé de prendre leur traitement à base de TDF pour passer à GENVOYA (hanche : 2,3 % [0,4 %, 4,8 %], colonne vertébrale : 3,7 % [0,7 %, 6,0 %]) que chez ceux qui sont passés d'un traitement autre qu'un à base de TDF à GENVOYA (hanche : 1,0 % [-1,5 %, 3,3 %], colonne vertébrale : 0,6 % [-1,6 %, 4,1 %]). Les variations de pourcentages (hausses) par rapport au début de l'étude pour ce qui est de la DMO dans la hanche et dans la colonne vertébrale étaient importantes sur le plan statistique à chaque point dans le temps jusqu'à la semaine 144 chez les patients qui présentaient une suppression virologique et qui ont cessé de prendre leur traitement à base de TDF pour passer à GENVOYA ($p < 0,001$).

Étude 1825 : patients adultes présentant une suppression virologique et atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal traités de façon chronique par hémodialyse

Dans le cadre de l'étude 1825, un essai clinique ouvert comportant un seul groupe, l'efficacité et l'innocuité de GENVOYA ont été évaluées chez 55 patients adultes infectés par le VIH-1 et atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal (CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault < 15 mL/min) traités de façon chronique par hémodialyse pendant au moins 6 mois, puis qui sont passés à GENVOYA. Les patients présentaient une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) pendant au moins 6 mois avant de passer à GENVOYA.

L'âge moyen des patients était de 48 ans (fourchette de 23 à 64) et 76 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 82 % de race noire et 18 % de race blanche. Parmi les patients, 15 % se sont déclarés être d'origine hispanique ou latino-américaine. La numération lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 545 cellules/mm³ (fourchette de 205 à 1 473).

À la semaine 48, 81,8 % des patients (45 patients sur 55) avaient maintenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après être passés à GENVOYA. Deux patients présentaient un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48. Sept patients ont cessé de prendre le médicament à l'étude en raison d'EI ou pour d'autres raisons pendant qu'ils présentaient une suppression virologique. Le taux d'ARN du VIH-1 n'a pas été évalué à la semaine 48 chez un patient. Selon les analyses de laboratoire, on n'a observé aucune variation des lipides à jeun chez les patients qui sont passés à GENVOYA.

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les enfants qui ne présentent aucune mutation connue

Dans l'étude 106, on a évalué l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de GENVOYA dans le traitement de l'infection par le VIH-1 au cours d'une étude ouverte portant sur des adolescents infectés par ce virus qui n'avaient jamais suivi de traitement et qui étaient âgés de 12 à moins de 18 ans (pesant au moins 35 kg) [N = 50] jusqu'à la semaine 48 et chez les patients pédiatriques qui présentaient une suppression virologique et qui étaient âgés de 6 à moins de 12 ans (pesant au moins 25 kg) [N = 23] jusqu'à la semaine 24.

Cohorte 1 : adolescents n'ayant jamais reçu de traitement (âge : de 12 à moins de 18 ans; poids : au moins 35 kg)

L'âge moyen des patients de la cohorte 1 était de 15 ans (plage de 12 à 17 ans); 44 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient de race noire. Au début de l'étude, l'ARN plasmatique moyen du VIH-1 était de 4,6 log₁₀ copies/mL, la numération lymphocytaire CD4+ médiane était de 456 cellules/mm³ (plage de 95 à 1 110) et le pourcentage médian des lymphocytes CD4+ était de 23 % (fourchette de 7 % à 45 %). Vingt-deux pour cent d'entre eux affichaient une concentration plasmatique initiale d'ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL, comme l'indique le Tableau 23.

Tableau 23. Caractéristiques démographiques et initiales des patients adolescents infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement dans l'étude 106 (cohorte 1)

	Étude 106 (cohorte 1) GENVOYA (N = 50)
Caractéristiques démographiques	
Âge médian, ans (fourchette)	15 (de 12 à 17)
Sexe	
Masculin	22
Féminin	28
Race	
Asiatique	6
Noire	44
IMC initial (kg/m ²), médiane (Q1, Q3)	20,0 (18,1, 23,1)
Caractéristiques initiales de la maladie	
ARN du VIH-1 (log ₁₀ copies/mL), médiane (Q1, Q3)	4,65 (4,25, 4,94)
ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL	11
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/μL), médiane (Q1, Q3)	456 (332, 574)
Mode d'infection (facteurs de risque du VIH)	
Rapports hétérosexuels	12
Rapports homosexuels	8
Injection intraveineuse de drogue	1
Transmission verticale	32
Statut du VIH	
Asymptomatique	42
Infection par le VIH symptomatique	8
ClCr estimée par la formule de Schwartz (mL/min/1,73 m ²), médiane (Q1, Q3)	156 (129,0, 185,0)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive), n (%)	
Grade 0	48
Grade 1	1
Grade 2	1
Grade 3	0

Cohorte 1 : adolescents n'ayant jamais reçu de traitement (âge : d'au moins 12 ans à moins de 18 ans; poids : au moins 35 kg)

À la semaine 24, des 23 patients chez qui l'efficacité a été évaluée, 91 % des patients traités par GENVOYA ont atteint un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. À la semaine 48, 92 % des patients (46/50) traités par GENVOYA ont atteint un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ du début de l'étude aux semaines 24 et 48 était de 212 cellules/mm³ et de 224 cellules/mm³, respectivement. Deux patients ont présenté un échec virologique par analyse instantanée à la semaine 24 et trois des 50 patients ont présenté un échec virologique par analyse instantanée à la semaine 48; aucune résistance émergente à GENVOYA n'a été détectée jusqu'aux semaines 24 et 48.

On a évalué l'innocuité auprès de 50 patients de la cohorte 1 aux semaines 24 et 48 (ces patients avaient reçu GENVOYA pendant 24 et 48 semaines). On a évalué, aux semaines 24 et 48, la DMO par DXA chez 47 patients dans la colonne vertébrale. Par ailleurs, la DMO par DXA a été évaluée chez 45 et 44 patients dans le corps entier moins la tête aux semaines 24 et 48, respectivement. La DMO moyenne (ÉT) a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 24 de +1,6 % (3,9 %) dans la colonne lombaire et de +0,6 % (2,5 %) dans le corps entier moins la tête. La DMO moyenne (ÉT) a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 48 de +4,2 % (5,0 %) dans la colonne lombaire et de +1,3 % (2,7 %) dans le corps entier moins la tête.

Cohorte 2 : enfants présentant une suppression virologique (âge : de 6 à moins de 12 ans; poids : au moins 25 kg)

L'âge moyen des patients de la cohorte 2 était de 10 ans (plage de 8 à 11 ans) et le poids moyen initial de ces derniers était de 31,6 kg (plage de 26 à 58 kg); 39 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 13 % étaient asiatiques et 78 % étaient de race noire. Au début de l'étude, la numération lymphocytaire CD4+ médiane était de 969 cellules/mm³ (plage de 603 à 1 421) et le pourcentage médian des lymphocytes CD4+ était de 39 % (fourchette de 30 % à 51 %). Les 23 patients affichaient une concentration plasmatique initiale d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, comme l'indique le Tableau 24.

Tableau 24. Caractéristiques démographiques et initiales des patients qui présentaient une suppression virologique dans l'étude 106 (cohorte 2)

	Étude 106 (cohorte 2)
	GENVOYA (N = 23)
Caractéristiques démographiques	
Âge médian, ans (fourchette)	10 (de 8 à 11)
Sexe	
Masculin	9
Féminin	14
Race	
Asiatique	3
Noire	18
Blanche	2
IMC initial (kg/m ²), médiane (Q1, Q3)	15,9 (15,2, 18,1)

	Étude 106 (cohorte 2)
	GENVOYA (N = 23)
Caractéristiques initiales de la maladie	
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	23
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/ μ L), médiane (Q1, Q3)	969 (843, 1 087)
Mode d'infection (facteurs de risque du VIH)	
Transmission verticale	23
Statut du VIH	
Asymptomatique	23
CICr estimée par la formule de Schwartz (mL/min/1,73 m ²), médiane (Q1, Q3)	150,0 (134,7, 165,6)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive), n (%)	
Grade 0	22
Grade 1	1
Grade 2	0
Grade 3	0

Cohorte 2 : enfants présentant une suppression virologique (âge : de 6 à moins de 12 ans; poids : au moins 25 kg)

À la semaine 24, 100 % des patients (23/23) de la cohorte 2 avaient conservé leur suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) après être passés à GENVOYA. La variation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude et la semaine 24 était de -150 cellules/mm³. Aucune résistance au traitement par GENVOYA n'a été détectée jusqu'à la semaine 24.

Parmi les patients de la cohorte 2 qui ont fait l'objet d'évaluations au début de l'étude et à la semaine 24, on a évalué la DMO par DXA chez 21 patients dans la colonne vertébrale et chez 23 patients dans le corps entier moins la tête. Les résultats ont indiqué que la DMO moyenne (ÉT) avait augmenté entre le début de l'étude et la semaine 24 de +2,9 % (4,9 %) dans la colonne lombaire et de +1,7 % (2,5 %) dans le corps entier moins la tête.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale

Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir alafénamide : Au cours des analyses, l'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ont manifesté une activité antivirale synergique en culture cellulaire. La synergie antivirale s'est maintenue pour l'elvitégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide lors d'analyses en présence de cobicistat.

Elvitégravir : On a évalué l'activité antivirale de l'elvitégravir vis-à-vis d'isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes T, les monocytes et les macrophages, ainsi que les lymphocytes circulants primaires. Les concentrations efficaces à 50 % (CE₅₀) allaient de 0,02 à 1,7 nM. L'elvitégravir a affiché une activité antivirale en culture cellulaire vis-à-vis des clades A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de la CE₅₀ de 0,1 à 1,3 nM) et une activité antivirale spécifique vis-à-vis du VIH-2 (valeur de la CE₅₀ de 0,53 nM). L'elvitégravir n'a pas affiché d'inhibition de la réplication du VHB ou VHC en culture cellulaire.

Cobicistat : Le cobicistat n'avait aucune activité antivirale détectable en culture cellulaire vis-à-vis du VIH-1, du VHB ou du VHC, et n'antagonise pas l'activité antivirale de l'élvitégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir.

Emtricitabine : On a évalué l'activité antivirale de l'emtricitabine vis-à-vis d'isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 dans des lignées de cellules lymphoblastoïdes T, dans la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et dans les cellules mononuclées de sang périphérique primaires. Les valeurs de la CE₅₀ de l'emtricitabine se situaient dans une fourchette de 0,0013 à 0,64 µM. L'emtricitabine a affiché une activité antivirale en culture cellulaire vis-à-vis des clades A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de la CE₅₀ de 0,007 à 0,075 µM) et une activité antivirale propre à la souche contre le VIH-2 (valeurs de la CE₅₀ de 0,007 à 1,5 µM).

Ténofovir alafénamide : On a évalué l'activité antivirale du ténofovir alafénamide vis-à-vis d'isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 de sous-type B dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes, les PBMC, les monocytes et macrophages primaires et les lymphocytes T CD4. Les valeurs de la CE₅₀ pour le ténofovir alafénamide se situaient entre 2,0 et 14,7 nM.

Le ténofovir alafénamide a affiché une activité antivirale en culture cellulaire vis-à-vis de tous les groupes du VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la CE₅₀ entre 0,10 et 12,0 nM), et une activité propre à la souche vis-à-vis du VIH-2 (valeur de la CE₅₀ entre 0,91 et 2,63 nM).

Dans le cadre d'une étude sur le ténofovir alafénamide portant sur un large groupe de représentants des principales catégories de médicaments anti-VIH approuvés (INTI, INNTI, ITBI et IP), on a observé des effets additifs à synergiques. On n'a observé aucun antagonisme pour ces associations.

Résistance

En culture cellulaire

Élvitégravir : Des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite à l'élvitégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire. La sensibilité réduite à l'élvitégravir était associée aux substitutions primaires de l'intégrase T66A/I, E92G/Q, S147G et Q148R. Les autres substitutions de l'intégrase observées dans la sélection en culture cellulaire comprenaient les substitutions D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q, D232N, R263K et V281M.

Emtricitabine : Des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite à l'emtricitabine ont été sélectionnés en culture cellulaire. La sensibilité réduite à l'emtricitabine était associée aux substitutions M184V/I dans la transcriptase inverse du VIH-1.

Ténofovir alafénamide : Des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite au ténofovir alafénamide ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les isolats du VIH-1 sélectionnés par le ténofovir alafénamide exprimaient une substitution K65R dans la transcriptase inverse du VIH-1; en outre, on a également observé une substitution temporaire K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1. Les isolats du VIH-1 affichant une substitution K65R présentent une sensibilité réduite à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide, au ténofovir et à la lamivudine. Les études de sélection de résistance au médicament *in vitro* portant sur le ténofovir alafénamide

n'ont montré aucune apparition d'augmentations de la résistance supérieures à 2,5 fois après 6 mois passés en culture.

Dans les essais cliniques

Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement : Dans une analyse regroupée de patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux qui recevaient GENVOYA dans les études de phase III 104 et 111, on a effectué le génotypage d'isolats plasmatiques du VIH-1 provenant de tous les patients dont le taux d'ARN du VIH-1 était ≥ 400 copies/mL au moment de la confirmation de l'échec virologique, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. À la semaine 144, on a observé l'apparition d'une ou de plusieurs mutations primaires de l'elvitégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide associées à la résistance chez 12 des 22 patients pour lesquels les données de génotypage pouvaient être évaluées par rapport aux isolats appariés en début de l'étude et à l'échec du traitement par GENVOYA (12 patients sur 866 [1,4 %]), par rapport à 12 isolats à l'échec du traitement sur 20 provenant de patients pour lesquels les données génotypiques étaient évaluables dans le groupe de traitement par STRIBILD (12 patients sur 867 [1,4 %]). Sur les 12 patients présentant l'apparition d'une résistance dans le groupe sous GENVOYA, les mutations survenues étaient les mutations M184V/I (N = 11) et K65R/N (N = 2) dans la transcriptase inverse et les mutations T66T/A/I/V (N = 2), E92Q (N = 4), Q148Q/R (N = 1) et N155H (N = 2) dans l'intégrase. Sur les 12 patients présentant l'apparition d'une résistance dans le groupe sous STRIBILD, les mutations survenues étaient les mutations M184V/I (N = 9), K65R/N (N = 4) et L210L/W (N = 1) dans la transcriptase inverse et les mutations E92Q/V (N = 4), Q148R (N = 2) et N155H/S (N = 3) dans l'intégrase. Dans les deux groupes de traitement, la majorité des patients chez qui des mutations de résistance à l'elvitégravir sont apparues ont présenté des mutations de résistance à l'emtricitabine et à l'elvitégravir.

Au cours des analyses de phénotypage des patients appartenant à la dernière population d'analyse de la résistance, 7 patients sur 22 (32 %) avaient des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite à l'elvitégravir dans le groupe sous GENVOYA, par rapport à 7 patients sur 20 (35 %) dans le groupe sous STRIBILD; 8 patients (36 %) affichaient une sensibilité réduite à l'emtricitabine dans le groupe sous GENVOYA, par rapport à 7 patients (35 %) dans le groupe sous STRIBILD. Un patient du groupe sous GENVOYA (1 sur 22 [4,5 %]) et 2 patients du groupe sous STRIBILD (2 sur 20 [10 %]) présentaient une sensibilité réduite au ténofovir.

Chez les patients présentant une suppression virologique : On a relevé 3 patients chez qui une résistance à GENVOYA est apparue (M184M/I, M184I + E92G; M184V + E92Q) à la semaine 96 au cours d'une étude clinique portant sur des patients présentant une suppression virologique qui étaient passés d'un traitement contenant de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et un troisième agent à GENVOYA (étude 109, N = 959).

Résistance croisée

Chez les patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement ou chez les patients présentant une suppression virologique : On n'a constaté ni résistance croisée à l'emtricitabine ou au ténofovir dans les isolats du VIH-1 résistants à l'elvitégravir ni résistance croisée à l'elvitégravir dans les isolats résistants à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Elvitégravir : On a observé une résistance croisée parmi les ITBI. Les virus résistants à l'elvitégravir ont affiché en culture cellulaire divers degrés de résistance croisée au raltégravir,

selon le type et le nombre des substitutions dans l'intégrase du VIH-1. Parmi les substitutions primaires de l'élvitégravir associées à la résistance analysées (T66A/I/K, E92G/Q, T97A, S147G, Q148H/K/R et N155H), toutes sauf trois (T66I, E92G et S147G) conféraient une sensibilité réduite de plus de 1,5 fois au raltégravir (supérieure au seuil biologique du raltégravir) lorsqu'elles étaient introduites individuellement dans un virus de type sauvage par mutagenèse dirigée. Sur les substitutions primaires à l'élvitégravir associées à la résistance (Y143C/H/R, Q148H/K/R et N155H), toutes sauf la substitution Y143C/H conféraient des réductions de la sensibilité à l'élvitégravir supérieures à 2,5 fois (au-dessus du seuil biologique de l'élvitégravir). Les virus qui exprimaient des mutations de résistance à l'élvitégravir ou au raltégravir ont maintenu leur sensibilité au dolutégravir.

Emtricitabine : On a observé une résistance croisée parmi les INTI. Les isolats résistants à l'emtricitabine qui présentaient une substitution M184V/I dans la transcriptase inverse du VIH-1 affichaient une résistance croisée à la lamivudine. Les isolats du VIH-1 contenant la substitution K65R dans la transcriptase inverse, sélectionnés *in vivo* par l'abacavir, la didanosine et le ténofovir, ont affiché une sensibilité réduite à l'inhibition par l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide : Les mutations K65R et K70E ont entraîné une sensibilité réduite à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide, mais pas à la zidovudine.

Le VIH-1 résistant à de multiples nucléosides et exprimant une mutation T69S par double insertion ou un complexe de mutation Q151M, y compris la mutation K65R, a affiché une sensibilité réduite au ténofovir alafénamide.

Le VIH-1 contenant les mutations K103N ou Y181C associées à la résistance aux INNTI était sensible au ténofovir alafénamide.

Le VIH-1 contenant des mutations associées à la résistance aux PI, comme les mutations M46I, I54V, V82F/T et L90M, était sensible au ténofovir alafénamide.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

On n'a mené aucune étude de toxicologie sur les comprimés GENVOYA. Les renseignements toxicologiques sont basés sur les études menées sur l'élvitégravir, le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide sous forme d'agents individuels.

Elvitégravir : On a étudié le profil d'innocuité non clinique de l'élvitégravir chez la souris, le rat, le lapin et le chien. L'élvitégravir a affiché une toxicité aiguë minimale à la suite de l'administration par voie orale à des rats et à des chiens (dose mortelle > 2 000 mg/kg et > 1 000 mg/kg chez le rat et chez le chien, respectivement). On n'a constaté aucun effet indésirable significatif chez les souris traitées pendant 13 semaines à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour. On n'a observé au cours des études aucune toxicité nuisible d'organe cible jusqu'à la semaine 26 chez le rat et à la semaine 39 chez le chien à des doses respectives allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour. On a observé deux résultats non indésirables jugés non pertinents sur le plan clinique chez le rat et le chien. On a observé des vacuoles ressemblant à des lipides dans la lamina propria, principalement dans la partie supérieure de l'intestin grêle (duodénum ou jéjunum) chez le rat et le chien, mais ces vacuoles n'étaient associées à aucune variation toxique ou réactive. L'augmentation chez le rat du poids et de la dilatation du cæcum, avec contenu mou blanchâtre, n'était pas accompagnée de variations histologiques ou d'observations cliniques indésirables. On considère que les DSENO pour l'élvitégravir sont de 2 000 mg/kg/jour pour la souris et le rat et de 100 mg/kg/jour pour les chiens – les doses respectives les plus élevées évaluées au cours des études à dosage répété de 13 semaines, de 26 semaines et de 39 semaines.

Cobicistat : On a étudié le profil d'innocuité non clinique du cobicistat chez la souris, le rat, le lapin et le chien. La toxicité par administration unique de COBI était faible; la dose maximale tolérée était de 100 mg/kg chez la souris. On n'a noté aucun effet indésirable chez le rat à une dose de 500 mg/kg. Au cours des études de dosage répété (jusqu'à 13 semaines chez la souris, 26 semaines chez le rat et 39 semaines chez le chien), les organes cibles repérés étaient le foie (souris, rat et chien) et la thyroïde (rat). On juge que les effets hépatiques chez la souris et le rat sont des modifications adaptatives; ils se rencontrent fréquemment chez les rongeurs en association avec les inducteurs des enzymes microsomales. On considère qu'ils découlent de l'induction des enzymes microsomales. Chez le chien, on considère que les modifications hépatiques sont une réponse adaptative et ne sont pas indésirables, en fonction de leur gravité minimale, de l'absence de dégénération et de leur réversibilité à la suite de l'arrêt de la posologie. On juge que les modifications de la thyroïde chez le rat sont des modifications adaptatives qui découlent de l'induction des enzymes microsomales hépatiques et du déséquilibre de l'hormone thyroïdienne. On considère que les effets sur la thyroïde sont propres aux rongeurs et prédisposent le rat, mais pas l'homme, aux néoplasmes de la thyroïde. On estime que les DSENO pour le cobicistat sont de 5 (mâles) et de 50 (femelles) mg/kg/jour chez la souris, de 30 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le chien dans les études de dosage répété respectives de 13 semaines, de 26 semaines et de 39 semaines.

Ténofovir alafénamide : On a étudié le profil toxicologique général du ténofovir alafénamide chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les organes cibles étaient les reins et les os. Les effets sur les reins comprenaient la basophilie corticale tubulaire et la caryomégalie des cellules tubulaires chez le rat et le chien; à cela s'ajoutait la dégénération/régénération corticale tubulaire chez le chien. Ces effets ne semblaient pas affecter significativement la fonction rénale, sauf en ce qui

concernait la réduction potentiellement apparentée du calcitriol sérique (1,25-dihydroxyvitamine D3) qui pourrait être impliquée dans les effets sur les os (voir ci-dessous). Les effets sur les os associés au ténofovir alafénamide comprenaient une diminution de la densité minérale osseuse et de la teneur en minéraux observées chez le rat et le chien. Au cours de l'étude de 9 mois chez le chien, le squelette des animaux qui recevaient une dose de 18/12 mg/kg/jour (environ 47 fois l'exposition clinique, en fonction de l'ASC) n'a pas atteint la maturité. La DSENO respective chez le rat et le chien était de 25 mg/kg/jour (environ 13 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC) et de 2 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). Ces effets étaient partiellement réversibles à la suite de l'arrêt du traitement.

Des effets sur l'électrocardiogramme se sont produits au cours de l'étude de 9 mois sur le chien et comprenaient l'allongement des intervalles PR à une dose de ≥ 6 mg/kg (environ 15 fois l'exposition clinique, en fonction de l'ASC) et la réduction de la fréquence cardiaque accompagnée d'un allongement de l'intervalle QT à une dose de 18/12 mg/kg (environ 47 fois l'exposition clinique, en fonction de l'ASC); les variations de la fréquence cardiaque étaient réversibles à la suite d'une période de récupération de trois mois. La DSENO était de 2 mg/kg (environ 4 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). Ces effets pouvaient être dus à une réduction des niveaux de la triiodothyronine (T3).

Cancérogénicité :

Elvitégravir : On a mené des études de cancérogénicité à long terme sur l'elvitégravir chez la souris (104 semaines) et chez le rat pendant 88 semaines (mâles) et 90 semaines (femelles). On n'a relevé aucune augmentation liée au médicament de l'incidence des tumeurs chez la souris à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour administrées seules ou en association avec le RTV à 25 mg/kg/jour à des expositions respectivement 3 et 14 fois supérieures à l'exposition systémique chez l'homme à la dose journalière recommandée de 150 mg. On n'a relevé aucune augmentation liée au médicament de l'incidence des tumeurs chez le rat à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour à des expositions respectivement 12 et 27 fois supérieures à l'exposition systémique chez l'homme chez les mâles et les femelles.

Cobicistat : Dans une étude de cancérogénicité à long terme chez la souris, on n'a observé aucune augmentation liée au médicament de l'incidence des tumeurs à des doses respectives allant jusqu'à 50 et 100 mg/kg/jour (mâles et femelles). À ces doses, les expositions respectives au cobicistat étaient environ 7 (mâles) et 16 (femelles) fois l'exposition systémique chez l'homme à la dose thérapeutique journalière. Dans une étude de cancérogénicité à long terme chez le rat, on a observé une incidence accrue des adénomes des cellules folliculaires ou des carcinomes dans la thyroïde à des doses de 25 et de 50 mg/kg/jour chez les mâles et de 30 mg/kg/jour chez les femelles. On juge que les observations dans les cellules folliculaires sont propres aux rats et découlent de l'induction des enzymes microsomaux hépatiques et du déséquilibre de l'hormone thyroïdienne, et ne sont pas pertinentes chez l'homme. Aux doses les plus élevées analysées dans l'étude de cancérogénicité chez le rat, les expositions systémiques étaient environ 2 fois plus élevées que l'exposition systémique chez l'homme à la dose thérapeutique journalière.

Emtricitabine : Dans les études de cancérogénicité de l'emtricitabine à long terme, on n'a relevé aucune augmentation liée au médicament de l'incidence des tumeurs chez la souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (23 fois l'exposition systémique chez l'homme à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez le rat à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (28 fois l'exposition systémique chez l'homme à la dose thérapeutique).

Ténofovir alafénamide : Comme l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est moins élevée après l'administration de ténofovir alafénamide qu'après l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil, on a mené les études de cancérogénicité seulement sur le fumarate de ténofovir disoproxil. On a mené des études de cancérogénicité du fumarate de ténofovir disoproxil à long terme chez la souris et le rat à des expositions allant jusqu'à environ 10 fois (souris) et 4 fois (rat) celles que l'on a observées chez l'homme à la dose thérapeutique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil contre l'infection par le VIH-1. À la dose élevée chez la souris femelle, les adénomes du foie ont augmenté à des expositions 10 fois supérieures aux expositions chez l'homme. Chez le rat, l'étude a donné des résultats de cancérogénicité négatifs à des expositions allant jusqu'à 4 fois celles que l'on a observées chez l'homme à la dose thérapeutique.

Génotoxicité :

Elvitégravir : L'elvitégravir n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et le test du micronoyau chez le rat. Dans un test d'aberration chromosomique *in vitro*, l'elvitégravir a produit des résultats négatifs avec activation métabolique; toutefois, on a observé une réponse équivoque sans activation.

Cobicistat : Le cobicistat n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test des cellules du lymphome chez la souris ou le test du micronoyau chez le rat.

Emtricitabine : L'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test des cellules du lymphome chez la souris ou le test du micronoyau chez la souris.

Ténofovir alafénamide : Le ténofovir alafénamide n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test des cellules du lymphome chez la souris ou le test du micronoyau chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Elvitégravir : On a mené des études sur la reproduction chez le rat et le lapin. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects de l'elvitégravir en ce qui concerne la gestation, le développement du fœtus, la parturition ou le développement postnatal. On n'a observé aucun effet sur les paramètres d'accouplement ou de fertilité.

Les études sur les animaux n'ont relevé aucun signe de tératogénicité ou d'effet sur la fonction de reproduction. Chez les rejets de rates et de lapines traitées par l'elvitégravir pendant la gestation, on n'a constaté aucun effet toxicologiquement significatif sur les paramètres de développement. Les expositions aux doses sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat et le lapin étaient respectivement 23 et 0,2 fois plus élevées que l'exposition chez l'homme à la dose journalière recommandée de 150 mg.

L'elvitégravir n'a pas affecté la fertilité chez les rats mâles et femelles à des expositions respectivement environ 16 et 30 fois plus élevées (ASC) que l'exposition chez l'homme à la dose thérapeutique journalière de 150 mg.

La fertilité était normale chez les rejets de rats exposés quotidiennement depuis le stade prénatal (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions journalières (ASC) environ 18 fois plus élevées que les expositions chez l'homme à la dose journalière recommandée de 150 mg.

Cobicistat : On a mené des études sur la reproduction chez le rat et le lapin. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects du cobicistat en ce qui concerne la gestation, le développement du fœtus, la parturition ou le développement postnatal. On n'a observé aucun effet sur les paramètres d'accouplement ou de fertilité.

Les études sur les animaux n'ont relevé aucun signe de tératogénicité ou d'effet sur la fonction de reproduction. Chez les rejets de rates et de lapines traitées par le cobicistat pendant la gestation, on n'a constaté aucun effet toxicologiquement significatif sur les paramètres de développement. Les expositions aux DSENO chez le rat et le lapin étaient respectivement 1,8 et 4,3 fois plus élevées que l'exposition chez l'homme à la dose journalière recommandée de 150 mg.

Le cobicistat n'a pas affecté la fertilité chez les rats mâles ou femelles à des expositions journalières (ASC) environ 4 fois plus élevées que les expositions chez l'homme à la dose journalière recommandée de 150 mg. La fertilité était normale chez les rejets de rats exposés quotidiennement depuis le stade prénatal (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions journalières (ASC) environ 1,2 fois plus élevées que les expositions chez l'homme à la dose journalière recommandée de 150 mg.

Emtricitabine : L'incidence des variations et des malformations fœtales n'a pas augmenté dans les études sur la toxicité embryo-fœtale de l'emtricitabine à des expositions (ASC) environ 60 fois plus élevées chez la souris et environ 120 fois plus élevées chez le lapin que les expositions chez l'homme à la dose journalière recommandée.

L'emtricitabine n'a pas affecté la fertilité à des expositions (ASC) environ 140 fois plus élevées chez les rats mâles ou à des expositions environ 60 fois plus élevées chez les souris mâles et femelles que les expositions chez l'homme à la dose journalière recommandée de 200 mg. La fertilité était normale chez les rejets de souris exposées quotidiennement depuis le stade prénatal (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) environ 60 fois plus élevées que les expositions chez l'homme à la dose journalière recommandée de 200 mg.

Ténofovir alafénamide : On n'a constaté aucun effet sur la fertilité à la suite de l'administration de ténofovir alafénamide à des rats mâles à une dose équivalente à 155 fois la dose humaine selon les comparaisons de la surface corporelle pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rats femelles pendant 14 jours avant l'accouplement, jusqu'au septième jour de gestation.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

GENVOYA^{MD}

Comprimés d'elvitégavir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide* * sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Genvoya** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Genvoya**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Des « crises ou poussées » d'infection par le virus de l'hépatite B**, au cours desquelles la maladie réapparaît soudainement de manière plus grave qu'avant, peuvent se produire si vous êtes également atteint d'hépatite B et cessez de prendre **Genvoya**. Ne cessez pas de prendre **Genvoya** sans consulter votre professionnel de la santé. Si vous cessez de prendre **Genvoya**, avertissez immédiatement votre professionnel de la santé de tout symptôme nouveau, anormal ou en voie d'aggravation que vous observez après l'arrêt du traitement. Après que vous aurez cessé de prendre **Genvoya**, votre professionnel de la santé devra continuer à vérifier votre santé et à prendre des échantillons de sang afin de vérifier votre foie. **Genvoya** n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Pourquoi Genvoya est-il utilisé?

Genvoya est utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez les adultes et les enfants qui pèsent au moins 25 kg (55 lb).

Genvoya est destiné aux personnes qui ne sont pas infectées par un VIH qui résiste à **Genvoya**. **Genvoya** n'a pas été étudié chez les enfants qui pèsent moins de 25 kg (55 lb).

Comment Genvoya agit-il?

Genvoya abaisse la quantité du VIH dans le sang (charge virale).

L'infection par le VIH détruit les cellules CD4+ (T). Ces cellules sont importantes, car elles aident le système immunitaire à lutter contre les infections. Après qu'un grand nombre de cellules T sont détruites, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) apparaît.

Genvoya peut contribuer à augmenter le nombre de cellules CD4+ (T). La diminution de la quantité de VIH dans le sang et l'augmentation du nombre de cellules CD4+ (T) réduit le risque d'infections qui se produisent lorsque votre système immunitaire est faible.

Genvoya ne guérit pas l'infection par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de **Genvoya** sont inconnus. Les personnes qui prennent **Genvoya** peuvent toujours contracter des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Certains de ces troubles médicaux sont la pneumonie et les infections au complexe *Mycobacterium avium* (CMA). **Il est très important que vous voyiez votre professionnel de la santé régulièrement pendant que vous prenez Genvoya.**

Genvoya ne s'est pas révélé réduire le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou par le sang. Continuez d'adopter des pratiques sexuelles sans risque. Utilisez des préservatifs pour réduire le risque de contact sexuel avec des liquides organiques comme le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas.

Quels sont les ingrédients dans Genvoya?

Ingrédients médicinaux : cobicistat, elvitégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide*
(* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide)

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, dodécyl sulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium carmin d'indigo, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, silice, stéarate de magnésium et talc.

Genvoya est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Genvoya est offert en comprimés verts, en forme de gélule. Chaque comprimé contient 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (équivalent à 11,2 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide).

Ne prenez pas Genvoya si :

- vous êtes allergique à l'elvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide ou à tout autre ingrédient contenu dans **Genvoya** (voir **Quels sont les ingrédients dans Genvoya?**)
- vous prenez l'un ou l'autre des médicaments énumérés ci-dessous :

Médicaments qui ne doivent pas être coadministrés avec Genvoya :

- chlorhydrate d'alfuzosine (Xatral^{MD})
- apixaban (Eliquis^{MD}), rivaroxaban (Xarelto^{MD})
- astémizole* (Hismanal^{MD}) ou terfénadine (Seldane^{MD})
- cisapride* (Prepulsid^{MD})
- carbamazépine (Tegreto^{MD})
- dérivés ergoliniques : dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine, comme Migranal^{MD}, D.H.E. 45^{MD*}, Methergine^{MD*}, Migergot^{MD*}, Ergomar^{MD*} et autres
- lomitapide (Juxtapid^{MC})
- lovastatine (Advicor^{MD}, Altoprev^{MD*}, Mevacor^{MD})
- lurasidone (Latuda^{MD})
- midazolam* (Versed^{MD}), lorsqu'il est pris par la bouche
- phénobarbital

- phénytoïne (Dilatin^{MD})
 - pimozide (Orap^{MD})
 - rifampine (Rifamate^{MD*}, Rofact^{MD})
 - salmétérol (Advair^{MD}, Serevent^{MD})
 - sildénafil (Revatio^{MD}), lorsqu'il est utilisé pour traiter des problèmes pulmonaires
 - simvastatine (Simcor^{MD*}, Vytorin^{MD*}, Zocor^{MD})
 - millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou produits à base de millepertuis
 - triazolam (Halcion^{MD*})
- * N'est pas en vente au Canada

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Genvoya, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes atteint d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et que vous prenez **Genvoya**. Votre infection par le VHB peut empirer (crise ou poussées) et les symptômes s'aggraver si vous cessez de prendre **Genvoya** (voir l'encadré « **Mises en garde et précautions importantes** » et le tableau des effets secondaires graves).
- Si vous avez des antécédents de pancréatite (enflure du pancréas). Si vous commencez à présenter des symptômes de pancréatite, comme des nausées, des vomissements et de graves douleurs à l'estomac ou dans le dos, informez-en votre professionnel de la santé.
- Si vous avez des problèmes de rein. Des problèmes de rein, y compris des cas d'insuffisance rénale, ont été observés chez des patients prenant du ténofovir. Si vous avez des problèmes de rein et prenez **Genvoya** en même temps que certains médicaments tels que des anti-inflammatoires non stéroïdiens, vos problèmes de rein pourraient s'aggraver.
- Si vous avez des antécédents de fracture osseuse, perte osseuse ou ostéoporose. Des cas de perte osseuse ont été observés chez certaines personnes ayant pris **Genvoya**.
- Si vous présentez une acidose lactique (hauts niveaux d'acide dans le sang). Consultez le tableau des effets secondaires graves pour en voir les symptômes, et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous les voyez apparaître.
- Si vous avez de graves problèmes de foie, y compris une hypertrophie du foie ou une stéatose hépatique. Consultez le tableau des effets secondaires graves pour en voir les symptômes, et informez-en immédiatement votre professionnel de la santé si vous les voyez apparaître.

Si vous présentez une infection par le VHB et que vous cessez de prendre **Genvoya**, votre professionnel de la santé devra continuer à vérifier votre santé souvent et à faire des analyses de sang fréquentes pendant plusieurs mois afin de vérifier votre infection par le VHB. Informez votre professionnel de la santé de tout symptôme nouveau ou inhabituel qui se présente après que vous avez cessé de prendre **Genvoya**.

Autres mises en garde à connaître :

Si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir :

On ignore si **Genvoya** peut nuire à votre enfant à naître. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez prendre **Genvoya**.

Registre des grossesses : Un registre a été ouvert pour les femmes prenant des antiviraux durant leur grossesse. Ce registre recueille des renseignements au sujet de votre santé et de

celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez **Genvoya**, discutez avec votre professionnel de la santé de la participation à ce registre.

Si vous allaitez ou prévoyez de le faire :

N'allaitez pas votre bébé si vous êtes infectée par le VIH, car le virus pourrait se transmettre à votre bébé. L'un des ingrédients médicinaux de **Genvoya**, l'emtricitabine, peut être transmis à votre bébé dans le lait maternel et pourrait lui nuire. On ignore si les autres ingrédients médicinaux peuvent être transmis à votre bébé dans le lait maternel. Si vous êtes une femme qui a ou aura un bébé, parlez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Glycémie et cholestérolémie

Un traitement contre le VIH peut entraîner une augmentation des taux de sucre (glucose) ou de graisses (lipides) dans votre sang. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire des analyses sanguines afin de vérifier si tout est normal.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Pendant votre traitement par Genvoya, vous ne devez pas prendre les médicaments suivants :

- Antiplaquettaires comme le clopidogrel (Plavix^{MD}).
- Anticonvulsants comme l'oxcarbazépine.
- Antipsychotiques comme la quétiapine (Seroquel^{MD}).
- Tout autre médicament pour traiter l'infection par le VIH-1.
- Tout autre médicament qui contient de l'élvitégravir (STRIBILD^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient du cobicistat (STRIBILD, Symtuza^{MD}, TYBOST^{MD}, Prezcofix^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient du ténofovir (ATRIPLA^{MD}, BIKTARVY^{MD}, COMPLERA^{MD}, Delstrigo^{MD}, DESCOVY^{MD}, ODEFSEY^{MD}, STRIBILD, Symtuza, TRUVADA^{MD}, VEMLIDY^{MD}, VIREAD^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient de l'emtricitabine ou de la lamivudine (ATRIPLA, BIKTARVY, COMPLERA, Delstrigo, DESCOVY, Dovato^{MD}, EMTRIVA^{MD}, ODEFSEY, STRIBILD, Symtuza, TRUVADA, 3TC, Combivir^{MD}, Heptovir^{MD}, Kivexa^{MD}, Triumeq^{MD}, Trizivir^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient du ritonavir (Norvir^{MD}, Kaletra^{MD}).
- Adéfovir (HEPSERA^{MD}).

Assurez-vous également d'aviser votre professionnel de la santé si vous prenez :

- tout médicament, antiacide, vitamine ou supplément contenant du magnésium, de l'aluminium, du calcium, du fer ou du zinc, y compris les antiacides (pour le traitement des ulcères d'estomac, des brûlures d'estomac ou du reflux acide), les suppléments de minéraux et les vitamines qui contiennent du calcium ou du fer, et les médicaments pour le traitement des ulcères (sucralfate). L'administration de médicaments, d'antiacides, de vitamines ou de

suppléments contenant du magnésium, de l'aluminium, du calcium, du fer ou du zinc doit se faire au moins 2 heures avant ou après l'administration de **Genvoya**.

- Antidépresseurs comme la trazodone et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
 - Antifongiques comme le kétoconazole (Nizoral^{MD}), l'itraconazole (Sporanox^{MD}) et le voriconazole (Vfend^{MD})
 - Antiarythmiques comme l'amiodarone, la digoxine, le disopyramide, la flécaïnide (Tambocor^{MD}), la lidocaïne (par voie générale), la mexilétine, la propafénone et la quinidine
 - Antibactériens comme la clarithromycine (Biaxin^{MD}) et la télichromycine (Ketek^{MD})
 - Anticonvulsivants comme l'éthosuximide
 - Antimycobactériens comme la rifabutine (Mycobutin^{MD})
 - Anticoagulants comme la warfarine, le dabigatran (Pradaxa^{MD}) et l'édoxaban (Lixiana^{MD})
 - Antigoutteux comme la colchicine
 - Antiviraux comme l'association elbasvir/grazoprévir (Zepatier^{MD})
 - Bêtabloquants comme le métoprolol (Lopressor^{MD}) et le timolol
 - Inhibiteurs des canaux calciques comme l'amlodipine (Norvasc^{MD}), le diltiazem (Cardizem^{MD}), la félodipine, la nifédipine et le vérapamil
 - Corticostéroïdes comme la bétaméthasone, le budésonide, la dexaméthasone, la fluticasone (Flonase^{MD}), la mométasone et la triamcinolone
 - Antagonistes des récepteurs de l'endothéline comme le bosentan (Tracleer^{MD})
 - Contraceptifs hormonaux comme les associations norgestimate/éthinyli estradiol et drospirénone/éthinyli estradiol
 - Immunodépresseurs comme la cyclosporine (Neoral^{MD}), le sirolimus (Rapamune^{MD}) et le tacrolimus (Prograf^{MD})
 - Neuroleptiques comme la rispéridone (Risperdal^{MD}) et la perphénazine (Trilafon^{MD})
 - Inhibiteurs de la PDE-5 comme le sildénafil (Viagra^{MD}), le tadalafil (Cialis^{MD}, Adcirca^{MD}) et le vardénafil (Levitra^{MD})
 - Sédatifs/hypnotiques comme le diazépam (Valium^{MD}), le flurazépam et la buspirone
- * N'est pas en vente au Canada

Comment prendre **Genvoya** :

Vous devez rester sous la surveillance d'un professionnel de la santé pendant que vous prenez **Genvoya**. Vous ne devez pas modifier ou cesser votre traitement sans consulter d'abord votre professionnel de la santé.

Communiquez avec votre professionnel de la santé pour vous réapprovisionner lorsque votre quantité de **Genvoya** commence à s'épuiser. Cela est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pendant une très courte période. Si vous ne prenez pas régulièrement **Genvoya** comme le médecin l'a prescrit, le virus pourrait devenir résistant à **Genvoya** et plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments qui vous ont été expressément prescrits.

Ne donnez **Genvoya** à personne d'autre et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre.

N'utilisez pas le flacon si son sceau est brisé ou manquant.

Dose habituelle :

Adultes et enfants pesant au moins 25 kg :

- La dose habituelle de **Genvoya** est d'un comprimé par voie orale (buccale) une fois par jour. Essayez de prendre le comprimé tous les jours à la même heure. Avalez-le avec beaucoup d'eau.
- **Genvoya** doit être pris avec de la nourriture.

Adultes traités par dialyse :

- Si vous êtes traité par dialyse, prenez la dose quotidienne de **Genvoya** après la période de dialyse.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Genvoya**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est extrêmement important de ne pas oublier de doses. Si vous oubliez une dose de **Genvoya** et moins de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement **Genvoya**, prenez la dose. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement **Genvoya**, attendez votre prochaine dose prévue. **Ne prenez jamais** plus d'une dose de **Genvoya** par jour. **Ne prenez pas** 2 doses en même temps. Appelez votre professionnel de la santé si vous ne savez pas quoi faire.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Genvoya?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **Genvoya**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici les effets secondaires courants de **Genvoya** :

- Diarrhée
- Nausées
- Maux de tête
- Fatigue

Les effets secondaires supplémentaires peuvent comprendre :

- Flatulences
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke)
- Urticaire

Des modifications du système immunitaire (syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire) peuvent se produire lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui se cachaient dans votre organisme depuis longtemps.

Des maladies auto-immunes (lorsque votre système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme) peuvent aussi apparaître après que vous avez commencé à prendre vos médicaments pour traiter l'infection par le VIH, par exemple, la maladie de Graves (qui touche la thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou l'hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les maladies auto-immunes peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Soyez attentif aux symptômes suivants :

- Température élevée (fièvre), rougeur, éruption cutanée ou enflure
- Douleurs articulaires ou musculaires
- Engourdissement ou faiblesse qui commence au niveau des mains et des pieds et qui se propage jusqu'au tronc
- Palpitations (douleur à la poitrine) ou rythme cardiaque rapide

Si vous remarquez ces symptômes ou un symptôme quelconque d'inflammation ou d'infection, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Acidose lactique : sensation de faiblesse ou de fatigue extrême, douleur musculaire inhabituelle, douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements, sensation inhabituelle de froid, particulièrement aux bras et aux jambes, vertiges ou étourdissements, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, respiration rapide et profonde		✓	
TRÈS RARE			
Crises d'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, décoloration des selles, perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps, nausées, douleurs à l'estomac		✓	
Hépatotoxicité (graves troubles du foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de graisses dans le foie) : jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, décoloration des selles, perte d'appétit pendant		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
plusieurs jours ou plus longtemps, nausées, douleurs à l'estomac			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- **Genvoya** doit être conservé à une température inférieure à 30 °C. Il devrait rester stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Conservez **Genvoya** dans son contenant d'origine hermétiquement fermé.
- Conservez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Genvoya :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.gilead.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 866 207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : 6 août 2021

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 7K2

ATRIPLA^{MD}, BIKTARVY^{MD}, COMPLERA^{MD}, DESCOVY^{MD}, EMTRIVA^{MD}, GENVOYA^{MD},
HEPSERA^{MD}, ODEFSEY^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, TYBOST^{MD}, VEMLIDY^{MD} et VIREAD^{MD}
sont des marques de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent
à leurs propriétaires respectifs.

© 2021 Gilead Sciences, Inc.

e176096-GS-011