

Monographie de produit

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR COMPRIS

PrDESCOVY^{MD}

Comprimés (emtricitabine et ténofovir alafénamide)

200 mg d'emtricitabine
10 mg* et 25 mg** de ténofovir alafénamide

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

** sous forme de 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Agent antirétroviral

Gilead Sciences Canada Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

Date de rédaction :
30 juin 2017

www.gilead.ca

N° de contrôle de la présentation : 197995

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	30
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	46
MICROBIOLOGIE.....	46
TOXICOLOGIE	49
BIBLIOGRAPHIE	51
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	52

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
Monographie de produit

DESCOVY^{MD}

Comprimés (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	200 mg d'emtricitabine/ 10 mg de ténofovir alafénamide * sous forme de 11,2 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide	Aucun
	200 mg d'emtricitabine/ 25 mg de ténofovir alafénamide * sous forme de 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide	Aucun

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DESCOVY est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux (tels que des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou des inhibiteurs de protéase) pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus (et pesant ≥ 35 kg).

Renseignements additionnels concernant l'utilisation de DESCOVY pour le traitement de l'infection par le virus VIH-1 :

- Il n'est pas recommandé d'utiliser DESCOVY dans le régime à trois nucléosides (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Chez les patients sous traitement, l'utilisation de DESCOVY doit être guidée par les essais en laboratoire et les antécédents de traitement (voir **MICROBIOLOGIE**).

- L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients qui sont en échec virologique.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

On n'a observé aucune différence d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients dont l'âge se situe entre 12 ans ou moins de 65 ans (voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Pédiatrie (≥ 12 à < 18 ans) :

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de DESCOVY chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou qui pèsent < 35 kg. L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés entre 12 et < 18 ans (et qui pèsent ≥ 35 kg) sont basées sur les données recueillies à la semaine 24 d'une étude clinique ouverte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique, EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES**).

CONTRE-INDICATIONS

DESCOVY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave accompagnée de stéatose**

On a signalé des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave accompagnée de stéatose, y compris des cas mortels, chez les patients qui reçoivent des analogues nucléosidiques en association avec d'autres antirétroviraux. Il faut interrompre le traitement par DESCOVY chez les patients qui présentent des signes cliniques ou des résultats de laboratoire qui laissent entendre une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

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

DESCOVY 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 DESCOVY n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VIH-1 et par le VHB. L'arrêt du traitement par DESCOVY 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 DESCOVY. 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 DESCOVY. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B peut être justifiée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Généralités

DESCOVY est une association à dose fixe d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

En présence d'un stimulant pharmacocinétique (c.-à-d., du ritonavir ou du cobicistat), la dose de DESCOVY devrait être 200 mg/10 mg (emtricitabine/ténofovir alafénamide).

DESCOVY ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant l'un des mêmes composants, soit l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, EMTRIVA^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD} et GENVOYA^{MD}); ou avec des produits contenant de la lamivudine (3TC^{MD}, COMBIVIR^{MD}, TRIUMEQ^{MD} et TRIZIVIR^{MD}) ou du fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, VIREAD^{MD}, STRIBILD^{MD} et TRUVADA^{MD}); et DESCOVY ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA^{MD}).

DESCOVY n'est pas indiqué pour la prophylaxie pré-exposition (PrEP) visant à réduire le risque de contracter le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque.

Des études cliniques menées chez des patients infectés par le VIH ont montré que certains schémas posologiques qui contiennent seulement trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont en général moins efficaces que les schémas posologiques à trois médicaments contenant deux INTI en association avec soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, soit un inhibiteur de la protéase du VIH-1. En particulier, on a signalé l'échec virologique précoce et un taux élevé de mutations de résistance. Les schémas posologiques à trois inhibiteurs nucléosidiques doivent donc être utilisés avec précaution. On devrait donc suivre de près les patients recevant un schéma posologique à trois inhibiteurs nucléosidiques et envisager une modification du traitement.

Endocrinien/métabolisme

Redistribution de la masse adipeuse

Chez les patients suivant un traitement antirétroviral (TAR), on a observé une redistribution (ou une accumulation) de la masse adipeuse (lipodystrophie), y compris une obésité abdominale, un accroissement des réserves dorsocervicales (« bosse de bison »), l'émaciation périphérique, l'émaciation du visage, un grossissement des seins et un aspect cushingoïde. Le mécanisme de ces événements et leurs effets à long terme sont actuellement inconnus. Aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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 en association avec d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas ont été signalés chez des femmes. L'obésité et

une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. Il convient d'être particulièrement prudent lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à des patients qui présentent des facteurs de risque connus d'hépatopathie. Toutefois, on a également signalé des cas chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Il faut interrompre le traitement par DESCOVY chez les patients qui présentent des signes cliniques ou des résultats de laboratoire qui semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée des transaminases).

Insuffisance hépatique

Tenofovir et tenofovir alafenamide ne sont pas métabolisés par des enzymes hépatiques. On n'a pas observé de changements cliniquement pertinents de la pharmacocinétique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique de DESCOVY n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On n'a pas évalué l'emtricitabine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; toutefois, l'emtricitabine ne s'est pas révélé métabolisé par les enzymes hépatiques, de sorte que l'incidence de l'insuffisance hépatique devrait être limitée.

On n'a pas établi ou étudié spécifiquement l'innocuité et l'efficacité de DESCOVY chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par des TAR courent un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement mortels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Pancréatite

La prudence est de mise lors de l'utilisation de DESCOVY 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. Il faut interrompre le traitement chez les patients qui présentent une pancréatite présumée.

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de la 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 DESCOVY. 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 *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ou la tuberculose], 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 et le syndrome de Guillain-Barré) dans le cadre 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.

Musculosquelettique

Effets sur les os du ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide et le ténofovir ont été associés à des diminutions de la densité osseuse lors d'études de toxicologie chez les animaux et d'essais cliniques chez les humains.

Lors d'une analyse groupée de deux études cliniques de phase 3 chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement par les antirétroviraux et qui ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe sous forme de comprimés, le pourcentage de patients qui présentaient une baisse de plus de 3 % par rapport à la DMO des hanches et de la colonne vertébrale entre le début de l'étude et la semaine 48 était respectivement de 17 % et de 27 % (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Au cours d'une étude clinique ouverte portant sur des adolescents infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral (≥ 12 à < 18 ans), qui ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (10 mg) administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe sous forme de comprimés, 4 patients ont présenté une aggravation de l'état clinique apparue en cours de traitement selon le score Z de la densité minérale osseuse rajusté selon la taille et l'âge dans la colonne vertébrale (N = 39) ou dans le corps entier moins la tête (N = 37) entre le début de l'étude et la semaine 24; il était impossible d'exclure un lien avec DESCOVY. Toutefois, deux de ces patients ont présenté une amélioration de la DMO à la semaine 48, et la croissance osseuse (taille) semblait ne pas être affectée chez ces 4 patients lors de leur évaluation à la semaine 24 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES**).

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

Il faut envisager d'évaluer la DMO chez les adolescents et les adultes ayant des antécédents de fractures osseuses pathologiques ou présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. Si l'on soupçonne des anomalies osseuses, il faut effectuer des examens appropriés.

Rénale

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. Lors d'essais cliniques portant sur l'élvitégravir/le cobicistat/l'emtricitabine/le ténofovir alafénamide, 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.

Populations particulières

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de DESCOVY chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Il est recommandé de vérifier la présence du virus de l'hépatite B chronique (VHB) chez tous les patients infectés par le VIH-1 avant 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 DESCOVY.

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 DESCOVY et qui sont co-infectés par le VIH-1 et par le VHB. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée. 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.

Femmes enceintes

On n'a pas étudié DESCOVY chez les femmes enceintes. Il ne faut pas administrer DESCOVY aux femmes enceintes, à moins que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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 de ≥ 250 mg/kg. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur le développement embryo-fœtal était de 100 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 100 mg/kg/jour (environ 60 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 ratons, une réduction de la survie des ratons, une réduction du poids corporel des ratons, 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 femmes enceintes 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 DESCOVY. 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

Femmes qui allaitent

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 le ténofovir est sécrété dans le lait. On ignore si le ténofovir alafénamide est sécrété dans le lait humain. On ignore les risques associés au ténofovir, y compris le risque de développer une résistance virale au ténofovir, chez les nourrissons allaités dont la mère reçoit un traitement par l'emtricitabine.

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. On ignore les autres risques associés à l'emtricitabine que courent les nourrissons allaités dont la mère reçoit un traitement par l'emtricitabine.

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 DESCOVY.**

Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucune modification posologique de DESCOVY n'est nécessaire chez les patients âgés. Lors d'essais cliniques, 80 des 97 patients âgés de 65 ans ou plus ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (sous forme de comprimés). **On n'a observé aucune différence d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients âgés de 12 ans ou plus à moins de 65 ans (voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).**

Pédiatrie (≥ 12 à < 18 ans)

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de DESCOVY chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou qui pèsent < 35 kg.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité de DESCOVY est fondée sur des études portant sur l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (sous forme de comprimés de GENVOYA) (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

- acidose lactique/hépatomégalie grave accompagnée de stéatose [voir l'encadré de mise en garde, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**];
- exacerbations aiguës graves de l'hépatite B [voir l'encadré de mise en garde, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**];
- syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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

L'évaluation de l'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide est basée sur les données regroupées à la semaine 48 provenant de 1 733 patients ayant participé à deux essais cliniques comparatifs, GS-US-292-0104 (étude 104) et GS-US-292-0111 (étude 111), portant sur des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, qui ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (N = 866) administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (sous forme de comprimés), une fois par jour.

La proportion des patients qui ont cessé le traitement par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (sous forme de GENVOYA) ou par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil (sous forme de STRIBILD) en raison d'effets indésirables, quelle que soit leur gravité, était respectivement de 0,9 % et de 1,5 %. Le [Tableau 1](#) illustre la fréquence des effets indésirables (grades 2 à 4) supérieure ou égale à 1 %.

Tableau 1. Effets indésirables^a (grades 2 à 4) signalés chez ≥ 1 % des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement dans n'importe quel groupe de traitement des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 (analyse à la semaine 48)

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC/FTD (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Nausées	1 %	1 %
Diarrhées	1 %	<1 %
TROUBLES GÉNÉRAUX ET TROUBLES AU SITE D'ADMINISTRATION		
Fatigue	1 %	1 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalées	1 %	1 %

FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide; FTD=fumarate de ténofovir disoproxil

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.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques peu courants

Outre les effets indésirables présentés dans le [Tableau 1](#), des douleurs abdominales, une dyspepsie, des flatulences, une éruption cutanée et des vomissements se sont produits à une fréquence de moins de 1 % ou à une gravité de grade 1 dans le groupe traité par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (sous forme de GENVOYA).

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

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Pour obtenir de plus amples renseignements sur le profil d'innocuité d'EMTRIVA, veuillez consulter la monographie de ce produit.

Anomalies de laboratoire

La fréquence des anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) survenues chez au moins 2 % des patients recevant l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec l'élvitégravir et le cobicistat en association à dose fixe (sous forme de GENVOYA) dans les études 104 et 111 est présentée dans le [Tableau 2](#)~~Tableau 2~~.

Tableau 2. Anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) signalées chez au moins 2 % des patients recevant FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 (analyse à la semaine 48)

Anomalie du paramètre de laboratoire ^a	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Créatine kinase ($\geq 10,0 \times$ LSN)	7 %	6 %
Cholestérol LDL (à jeun) [$> 4,91$ mmol/L]	5 %	2 %
Lipase ^b ($\geq 3,0 \times$ LSN)	4 %	8 %

FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide; FTD=fumarate de ténofovir disoproxil

a Les fréquences sont basées sur les résultats d'analyses de laboratoire anormaux apparus en cours de traitement.

b L'analyse de la lipase a été effectuée seulement chez les patients qui présentaient un taux d'amylase sérique $> 1,5 \times$ LSN (N = 90 pour le volet sous GENVOYA, N = 113 pour le volet sous STRIBILD).

Lipides sériques

Lors des essais cliniques portant sur les traitements par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ainsi que par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, tous deux administrés en concomitance avec de l'élvitégavir et du cobicistat en association à dose fixe (respectivement sous forme de comprimés GENVOYA et STRIBILD), un pourcentage similaire de patients recevant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ainsi que de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil prenaient des hypolipémiants au début de l'étude (respectivement 4 % et 5 %). Alors qu'ils recevaient le médicament à l'étude jusqu'à la semaine 48, des patients qui prenaient de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont commencé dans une proportion supplémentaire de 4 % à prendre des hypolipémiants, par rapport à 3 % des patients prenant de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

Les changements par rapport au taux total initial de cholestérol, de LDL-cholestérol, de HDL-cholestérol et des triglycérides sont présentés au [Tableau 3](#).

Tableau 3. Taux de lipides, variation moyenne par rapport au début de l'étude, signalés chez les patients recevant FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) ou FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111^a

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)		FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) N = 867	
	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 48	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 48
	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
Cholestérol total (à jeun)	4,19 [N=757]	+0,78 [N=757]	4,29 [N=742]	+0,34 [N=742]
Cholestérol HDL (à jeun)	1,19 [N=757]	+0,18 [N=757]	1,16 [N=742]	+0,10 [N=742]
Cholestérol-LDL (à jeun)	2,69 [N=753]	+0,39 [N=753]	2,77 [N=744]	+0,08 [N=744]
Triglycérides (à jeun)	1,28 [N=757]	+0,33 [N=757]	1,34 [N=742]	+0,11 [N=742]
Rapport cholestérol total:HDL	3,7 [N=757]	0,2 [N=757]	3,9 [N=742]	0 [N=742]

FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide; FTD=fumarate de ténofovir disoproxil

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.

Essais cliniques chez les patients qui présentent une suppression virologique

Aucune nouvelle réaction indésirable à DESCOVY n'a été identifiée jusqu'à la semaine 48 lors d'une étude clinique à double insu GS-US-311-1089 (étude 1089) portant sur des patients présentant une suppression virologique qui ont passé d'un régime posologique contenant TRUVADA (FTC/FTD) à un régime posologique contenant DESCOVY (FTC/TAF) (N=333).

Essais cliniques chez les patients atteints d'insuffisance rénale

On a évalué l'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide pendant 24 semaines dans l'essai clinique ouvert GS-US-292-0112 (étude 112) portant sur 248 patients infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée (DFG par la méthode de Cockcroft-Gault de 30 à 69 mL/min) et qui ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe en comprimé (sous forme de GENVOYA). Le profil d'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide 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 (DFG ≥ 80 mL/min).

Essais cliniques chez les patients pédiatriques (12 à < 18 ans)

On a évalué l'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide pendant 24 semaines dans l'essai clinique ouvert GS-US-292-0106 (étude 106) portant sur des patients pédiatriques, âgés de 12 à moins de 18 ans, infectés par le VIH-1 et qui n'avaient jamais reçu de traitement, qui ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe en comprimé (sous forme de GENVOYA) [voir **ESSAIS CLINIQUES**]. Le profil d'innocuité chez les patients adolescents qui ont reçu un traitement par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide était similaire à celui du médicament chez les adultes. Une patiente âgée de 13 ans a présenté une uvéite non expliquée pendant qu'elle recevait GENVOYA, mais le trouble a disparu sans nécessiter l'arrêt du traitement par GENVOYA.

Dans l'étude 106, 4 patients 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 sur 47 patients évalués) ou dans le corps entier moins la tête (37 sur 45 patients évalués) entre le début de l'étude et la semaine 24; il était impossible d'exclure un lien avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide. Toutefois, deux de ces patients ont présenté une amélioration de la DMO à la semaine 48 (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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 son homologation. 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.

Emtricitabine

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Thrombocytopénie

Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite

Troubles généraux et troubles au site d'administration : Pyrexie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : L'acidose lactique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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.

Dans les études sur les interactions médicamenteuses portant sur l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, l'administration concomitante d'emtricitabine et de famciclovir n'avait aucun effet sur la C_{max} ou l'ASC des deux médicaments.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide, un composant de DESCOVY, est transporté par la glycoprotéine P (P-gp). Les médicaments qui ont une forte incidence sur l'activité de la P-gp peuvent entraîner des changements de l'absorption du ténofovir alafénamide (voir le [Tableau 4](#)~~Tableau 4~~). Les médicaments inducteurs de l'activité de la P-gp devraient réduire l'absorption du ténofovir alafénamide, entraînant une diminution de sa concentration plasmatique, menant potentiellement à une perte de l'effet thérapeutique de DESCOVY et à l'apparition d'une résistance.

L'administration concomitante de DESCOVY et d'autres médicaments qui inhibent la P-gp peut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique du ténofovir alafénamide.

L'administration concomitante de DESCOVY et de médicaments qui inhibent la carboxypeptidase lysosomale (cathepsine) A peut ralentir le métabolisme du ténofovir alafénamide en ténofovir dans les cellules cibles, ce qui peut mener à une réduction de l'effet thérapeutique de DESCOVY et à l'apparition d'une résistance (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, [Tableau 4](#)~~Tableau 4~~).

Interactions établies ou autres interactions importantes possibles

DESCOVY ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant l'un des mêmes composants, soit l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide; ou avec des produits

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

contenant de la lamivudine ou du fumarate de ténofovir disoproxil; et DESCOVY ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, généralités**).

| Le ~~Tableau 4~~**Tableau 4** fournit une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont fondées sur les études menées sur DESCOVY ou sur ses composants (emtricitabine et ténofovir alafénamide) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses qui peuvent se produire avec DESCOVY. Le tableau comprend des interactions potentiellement graves, mais cette liste n'est pas exhaustive.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
 ♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
 Monographie de produit

Tableau 4. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes^a

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Agents antirétroviraux : Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/cobicistat ^c	↑ ténofovir alafénamide	L'exposition au TAF devrait augmenter lorsque de l'atazanavir/du cobicistat est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour.
Atazanavir/ritonavir ^c	↑ ténofovir alafénamide	L'exposition au TAF augmente lorsque de l'atazanavir/du ritonavir est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour.
Darunavir/cobicistat ^c	↔ ténofovir alafénamide ↑ ténofovir ^d	L'exposition au ténofovir ^d augmente lorsque du darunavir/cobicistat est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour. L'exposition au TAF n'est pas affectée.
Darunavir/ritonavir ^c	↔ ténofovir alafénamide ↑ ténofovir ^d	L'exposition au ténofovir ^d augmente lorsque du darunavir/ritonavir est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour. L'exposition au TAF n'est pas affectée.
Lopinavir/ritonavir ^c	↑ ténofovir alafénamide	L'exposition au TAF augmente lorsque du lopinavir/ritonavir est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour.
Tipranavir/ritonavir	↓ ténofovir alafénamide	L'exposition au TAF augmente lorsque du tipranavir/ritonavir est utilisé en association avec DESCOVY. Il n'existe aucune donnée nous permettant de faire des recommandations en matière de dosage. L'administration concomitante avec DESCOVY n'est pas recommandée.
Autres inhibiteurs de protéase	Effet inconnu	Il n'existe aucune donnée nous permettant de faire des recommandations en ce qui concerne l'administration concomitante avec d'autres inhibiteurs de protéase.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Autres agents		
Anticonvulsivants : carbamazépine ^c oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de carbamazépine, d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne, qui sont tous des inducteurs de la Ppg, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. Il faut envisager d'administrer d'autres anticonvulsivants.
Antifongiques : itraconazole kétoconazole	↑ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole, qui sont tous deux des inhibiteurs de la Ppg, peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de TAF. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Antimycobactériens : rifabutine rifampine rifapentine*	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de rifabutine, de rifampine et de rifapentine, qui sont tous des inducteurs de la Ppg, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de DESCOVY avec la rifabutine, la rifampine et la rifapentine* n'est pas recommandée.
Produits à base d'herbes médicinales : <i>Millepertuis (Hypericum perforatum)</i>	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur de la Ppg, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de DESCOVY et de millepertuis est contre-indiquée.

TAF=ténofovir alafénamide

* N'est pas commercialisé au Canada

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

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

c indique qu'une étude sur les interactions médicament-médicament a été menée

d le ténofovir est le principal métabolite circulant du ténofovir alafénamide (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**)

Médicaments sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec DESCOVY

Dans les études sur les interactions médicamenteuses portant sur les composants de DESCOVY, on n'a observé aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative (et une telle interaction ne devrait pas se produire) lorsque DESCOVY est associé aux agents antirétroviraux suivants : dolutégravir, éfavirenz, maraviroc, névirapine, raltégravir et rilpivirine. On n'a observé aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative (et une telle interaction ne devrait pas se produire) lorsque DESCOVY est associé aux médicaments suivants : buprénorphine, méthadone, midazolam, naloxone, norbuprénorphine, norgestimate/éthinyli estradiol et sertraline.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Études sur les interactions médicamenteuses

On a mené des études sur les interactions médicament-médicament avec DESCOVY ou avec les composants de DESCOVY (emtricitabine ou ténofovir alafénamide) en tant qu'agents individuels.

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au ténofovir alafénamide sont indiqués au [Tableau 5](#)~~Tableau 5~~. Les effets du ténofovir alafénamide sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont illustrés au [Tableau 6](#)~~Tableau 6~~.

Tableau 5. 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)	TAF (mg)	N	Variation en pourcentage des paramètres pharmacocinétiques du TAF (IC de 90 %) ^b ; aucun effet = 0 %		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir	300 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 77 % (↑ 28 %, ↑ 144 %)	↑ 91 % (↑ 55 %, ↑ 135 %)	P.C.
Atazanavir	300 + 150 cobicistat une fois par jour	10 une fois par jour	20	↑ 80% (↑ 48%, ↑ 118%)	↑ 75% (↑ 55%, ↑ 98%)	P.C.
Cobicistat	150 une fois par jour	8 une fois par jour	12	↑ 183 % (↑ 120 %, ↑ 265 %)	↑ 165 % (↑ 129 %, ↑ 207 %)	P.C.
Darunavir	800 + 150 cobicistat une fois par jour	25 mg une fois par jour ^e	11	↓ 7 % ^d (↓ 28 %, ↑ 21 %)	↓ 2 % ^d (↓ 20 %, ↑ 19 %)	P.C. ^d
Darunavir	800 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 42 % ^e (↓ 4 %, ↑ 109 %)	↑ 6 % ^e (↓ 16 %, ↑ 35 %)	P.C.
Dolutégravir	50 une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 24 % (↓ 12 %, ↑ 74 %)	↑ 19 % (↓ 4 %, ↑ 48 %)	P.C.
Éfavirenz	600 mg une fois par jour	40 mg une fois par jour ^e	11	↓ 22 % (↓ 42 %, ↑ 5 %)	↓ 14 % (↓ 28 %, ↑ 2 %)	P.C.
Lopinavir	800 + 200 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 119 % (↑ 72 %, ↑ 179 %)	↑ 47 % (↑ 17 %, ↑ 85 %)	P.C.
Rilpivirine	25 une fois par jour	25 une fois par jour	17	↑ 1 % (↓ 16 %, ↑ 22 %)	↑ 1 % (↓ 6 %, ↑ 9 %)	P.C.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	TAF (mg)	N	Variation en pourcentage des paramètres pharmacocinétiques du TAF (IC de 90 %) ^b ; aucun effet = 0 %		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Sertraline	50 dose unique	10 une fois par jour ^f	19	0 % (↓ 14 %, ↑ 16 %)	↓ 4 % (↓ 11 %, ↑ 3 %)	P.C.

P.C. = pas calculé.

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

b Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre ↓ 30 % et ↑ 43 %, à moins d'une indication contraire.

c Étude portant sur DESCOVY (FTC/TAF) (FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide)

d Le pourcentage de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir (IC de 90 %) était de ↑ 216 % (↑ 200 %, ↑ 233%) en ce qui concerne la C_{max}, de ↑ 224% (↑ 202 %, ↑ 247 %) en ce qui concerne l'ASC_{tot}, et de ↑ 221 % (↑ 190 %, ↑ 254 %) en ce qui concerne la C_{min}.

e Le pourcentage de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir (IC de 90 %) était de ↑ 142 % (↑ 98, ↑ 195) en ce qui concerne la C_{max}, ↑ 105 (↑ 54%, ↑ 172%) en ce qui concerne l'ASC_{inf}

f Étude menée sur GENVOYA.

Tableau 6. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence de ténofovir alafénamide ou des composants individuels^a

Médicament co-administré	Dose de médicament coadministré (mg)	TAF (mg)	N	Variation en pourcentage des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance (IC de 90 %) ^b ; aucun effet = 0 %		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir	300 + 100 cobicistat une fois par jour	10 une fois par jour	10	↓ 2 % (↓ 11 %, ↑ 7 %)	↓ 1 % (↓ 4 %, ↑ 1 %)	0 % (↓ 4 %, ↑ 4 %)
Atazanavir	300 + 150 cobicistat une fois par jour	10 une fois par jour ^c	20	↓ 2 % (↓ 6 %, ↑ 2 %)	↑ 6 % (↑ 1 %, ↑ 11 %)	↑ 18 % (↑ 6 %, ↑ 31 %)
Darunavir	800 + 150 cobicistat une fois par jour	25 mg une fois par jour ^c	11	↑ 2 % (↓ 4 %, ↑ 9 %)	↓ 1 % (↓ 8 %, ↑ 7 %)	↓ 3 % (↓ 18 %, ↑ 15 %)
Darunavir	800 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↓ 1 % (↓ 9 %, ↑ 8 %)	↑ 1 % (↓ 4 %, ↑ 6 %)	↑ 13 % (↓ 5 %, ↑ 34 %)
Dolutégravir	50 une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 15 % (↑ 4 %, ↑ 27 %)	↑ 2 % (↓ 3 %, ↑ 8 %)	↑ 5 % (↓ 3 %, ↑ 13 %)
Lopinavir	800 + 200 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	0 % (↓ 5 %, ↑ 6 %)	0 % (↓ 8 %, ↑ 9 %)	↓ 2 % (↓ 15 %, ↑ 12 %)
Midazolam ^d	2,5 une fois par jour, par la bouche	25 une fois par jour	18	↑ 2 % (↓ 8 %, ↑ 13 %)	↑ 12 % (↑ 3 %, ↑ 22 %)	P.C.
	1 une fois par jour, i.v.			↓ 1 % (↓ 11 %, ↑ 11 %)	↑ 8 % (↑ 4 %, ↑ 14 %)	P.C.
Rilpivirine	25 une fois par jour	25 une fois par jour	18	↓ 7 % (↓ 13 %, ↓ 1 %)	↑ 1 % (↓ 4 %, ↑ 6 %)	↑ 13 % (↑ 4 %, ↑ 23 %)
Sertraline	50 dose unique	10 une fois par jour ^e	19	↑ 14 % (↓ 6 %, ↑ 38 %)	↑ 9 % (↓ 10 %, ↑ 32 %)	P.C.

S.O. = sans objet; P.C. = pas calculé.

- a Toutes les études sur les interactions ont été menées auprès de volontaires en bonne santé.
b Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre 30 % et 43 %, à moins d'une indication contraire.
c Étude portant sur DESCOVY (FTC/TAF) (FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide)
d Un substrat sensible du CYP3A4.
e Étude menée sur GENVOYA.

Interactions médicament-aliment

Emtricitabine

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration de ténofovir alafénamide avec un repas à teneur élevée en matières grasses (~800 kcal, 50 % de matières grasses) a fait diminuer la C_{max} de l'emtricitabine et la dernière ASC respectivement de 27 % et 9 %. Ces changements ne sont pas considérés comme étant importants sur le plan clinique. Par conséquent, DESCOVY peut être administré avec ou sans aliments.

Ténofovir alafénamide

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration de DESCOVY avec un repas à teneur élevée en matières grasses (~800 kcal, 50 % de matières grasses) a fait diminuer la C_{max} du ténofovir alafénamide (de 15 à 37 %) et fait augmenté la dernière ASC (de 17 à 77 %). Ces changements modestes ne sont pas considérés comme étant cliniquement significatifs.

Par conséquent, DESCOVY peut être administré avec ou sans aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur de la P-gp, peut faire considérablement diminuer les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions de DESCOVY avec les essais en laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

En ce qui concerne les adultes et les patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus et qui pèsent 35 kg ou plus, DESCOVY doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, interactions médicament-aliment**).

Le choix de la posologie de DESCOVY dépend des autres antirétroviraux administrés en concomitance :

- une dose de 200/10 mg est recommandée lorsque DESCOVY est utilisé en association avec un inhibiteur de la protéase du VIH-1 administré avec le ritonavir ou le cobicistat;
- une dose de 200/25 mg est recommandée lorsque DESCOVY est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux (c'est-à-dire des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
Monographie de produit

inverse, des inhibiteurs de l'intégrase, du maraviroc). Cette dose de mg ne devrait pas être utilisée en association avec un inhibiteur de la protéase du VIH-1 administré en concomitance avec le ritonavir ou le cobicistat.

Le [Tableau 7](#) montre des recommandations posologiques basées sur les données cliniques des troisièmes agents évalués avec DESCOVY dans l'étude GS-US-311-1089 ou les études d'interactions médicamenteuses.

Tableau 7. Posologie de DESCOVY selon le troisième agent utilisé dans le régime de traitement du VIH

Dose de DESCOVY	Troisième agent utilisé dans le régime de traitement du VIH
DESCOVY 200/10 mg une fois par jour	Atazanavir avec ritonavir ou cobicistat ^a Darunavir avec ritonavir ou cobicistat ^a Lopinavir avec ritonavir
DESCOVY 200/25 mg une fois par jour	Dolutegravir, éfavirenz, maraviroc, névirapine, rilpivirine, raltegravir

a. L'atazanavir avec le cobicistat et le darunavir avec le cobicistat n'ont pas été évalués dans l'étude GS-US-311-1089 (voir **INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Pour obtenir des recommandations posologiques concernant les agents antirétroviraux administrés en concomitance, veuillez vous reporter à la monographie du produit respective.

Pédiatrie (< 12 ans)

DESCOVY n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques < 12 ans ou pesant < 35 kg.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. On n'a observé aucune différence d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients de 12 à < 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique de DESCOVY n'est nécessaire chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine estimative est de ≥ 30 mL par minute. On n'a pas établi l'innocuité de DESCOVY chez les patients dont la clairance de la créatinine estimative descend au-dessous de 30 mL par minute.

Il ne faut pas instaurer DESCOVY chez les patients dont la clairance de la créatinine estimative est inférieure à 30 mL par minute, car on ne dispose pas de données suffisantes concernant l'utilisation de DESCOVY dans cette population.

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 DESCOVY n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. (voir **MODE D'ACTION** et **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dose oubliée

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

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

SURDOSAGE

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

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

Emtricitabine

L'expérience clinique aux doses supérieures à la dose thérapeutique d'EMTRIVA est limitée. Dans une étude de pharmacologie clinique, on a administré des doses uniques d'emtricitabine de 1 200 mg (6 fois la dose contenue dans DESCOVY) 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 est limitée aux doses supérieures à la dose thérapeutique de ténofovir alafénamide. On a administré une dose unique supratherapeutique 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 %.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

DESCOVY est une association à dose fixe des médicaments antiviraux emtricitabine et ténofovir alafénamide.

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 phosphonamidate 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.

Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

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. On ignore l'effet de l'autre composant, l'emtricitabine, ou de l'association emtricitabine et ténofovir alafénamide, sur l'intervalle QT.

Pharmacocinétique

Études de biodisponibilité comparative

La biodisponibilité de l'emtricitabine et celle du ténofovir alafénamide résultant de l'administration d'une dose unique de DESCOVY (F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 200 mg/10 mg en concomitance avec un comprimé de cobicistat de 150 mg et un comprimé d'elvitégavir de 150 mg ou d'une dose unique de GENVOYA (E/C/F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg à des patients en bonne santé de sexe féminin et masculin (N=100) selon un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses étaient comparables.

La biodisponibilité de l'emtricitabine et celle du ténofovir alafénamide résultant de l'administration d'une dose unique de DESCOVY (F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 200 mg/25 mg ou d'une dose unique de GENVOYA (E/C/F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg à des patients en bonne santé de sexe féminin et masculin (N=116) selon un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses étaient comparables.

Absorption et biodisponibilité

À la suite de l'administration d'emtricitabine/d'hémifumarate de ténofovir alafénamide en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 200 mg/25 mg avec un repas à teneur élevée en calories et en matières grasses, un délai du Tmax moyen d'environ 1 heure a été observé, ainsi qu'une diminution respective de l'ASCT et de la Cmax d'environ 9 et 26 % pour l'emtricitabine lors de la comparaison du traitement administré à jeun. En ce qui concerne le ténofovir alafénamide, un délai du Tmax moyen d'environ 0,5 heure a été observé, ainsi qu'une augmentation de l'ASCT d'environ 74 % et une diminution de la Cmax d'environ 10 % pour le ténofovir alafénamide lors de la comparaison du traitement administré à jeun.

Distribution

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 in vitro 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 *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons prélevés au cours des études cliniques était d'environ 80 %.

Métabolisme

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 > 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 du P-gp et des protéines de transport de la 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 chez l'homme, une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide en association à dose fixe d'élvitégravir/de cobicistat/d'emtricitabine/de ténofovir alafénamide a entraîné des concentrations de ténofovir diphosphate > 4 fois supérieures dans les PBMC et des concentrations de ténofovir > 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 est un faible inhibiteur du CYP3A *in vitro*.

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

Excrétion

Emtricitabine

L'élimination de l'emtricitabine s'effectue principalement par voie rénale, à la fois 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 par les reins, 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 particulières et états pathologiques

Pédiatrie (≥ 12 à < 18 ans)

Les expositions à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide obtenues chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans étaient similaires aux expositions obtenues chez des adultes n'ayant jamais reçu de traitement.

Gériatrie (≥ 65 ans)

La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a pas été complètement évaluée chez les personnes âgées (65 ans ou plus). L'analyse pharmacocinétique de la population chez les patients infectés par le VIH dans les essais de phase II et III de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (sous forme de comprimés GENVOYA) a montré que dans la tranche d'âge étudiée (de 12 à 82 ans), l'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur les expositions au ténofovir alafénamide.

Race

Emtricitabine : aucune différence pharmacocinétique liée à la race n'a été relevée à la suite de l'administration d'EMTRIVA.

Ténofovir alafénamide : l'analyse de la population sur la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide parmi des patients infectés par le VIH-1 a indiqué que la race n'a eu aucune incidence cliniquement significative sur l'exposition au ténofovir alafénamide.

Sexe

Aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique n'a été observée entre les hommes et les femmes pour l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide.

Insuffisance hépatique

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, et aucun ajustement posologique du ténofovir alafénamide n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

On n'a observé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative en ce qui concerne le ténofovir alafénamide ou le ténofovir entre les patients en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimative < 30 mL/min) dans les études portant sur le ténofovir alafénamide. Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur le ténofovir alafénamide chez les patients dont la clairance de la créatinine estimative est < 15 mL/min.

On a évalué l'innocuité, la réponse virologique et la réponse immunologique de DESCOVY chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DTGe par la méthode Cockcroft-Gault de 30 à 69 mL/min) à la suite de l'administration d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (sous forme de comprimés GENVOYA) dans le cadre d'un essai ouvert, l'étude 112. Le profil d'innocuité de DESCOVY chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée était similaire aux données sur l'innocuité provenant de patients dont la fonction rénale était normale.

Co-infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

- 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.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés DESCOVY se présentent sous forme rectangulaire, enrobés d'une pellicule, contenant 200 mg d'emtricitabine et soit 10, soit 25 mg de ténofovir alafénamide (comprimés respectivement gris et bleus). Chaque comprimé comporte la mention « GSI » gravée sur une face et soit « 210 » (concentration de 200/10 mg), soit « 225 » (concentration de 200/25 mg) sur l'autre face. Chaque flacon contient 30 comprimés et un déshydratant de gel de silice, et est muni d'une fermeture de sécurité-enfant.

Les comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés gris sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du polyéthylèneglycol, du talc et de l'oxyde de fer noir. Les comprimés bleus sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du polyéthylèneglycol, du talc et de la laque d'aluminium carmin d'indigo.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

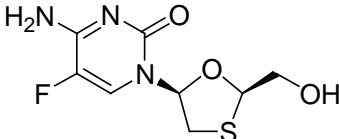
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

DESCOVY est une association à dose fixe de médicaments contenant de l'emtricitabine et de l'hémifumarate de ténofovir alafénamide. 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 phosphonate (nucléotide) de l'adénosine 5'-monophosphate.

Les comprimés DESCOVY sont à administrer par voie orale. Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine et soit 10 mg, soit 25 mg de ténofovir alafénamide (ce qui équivaut respectivement à 11,2 mg et 28,0 mg de ténofovir alafénamide et d'hémifumarate de ténofovir alafénamide). Les comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés (concentration de 200/10 mg) sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du polyéthylèneglycol, du talc et de l'oxyde de fer noir. Les comprimés (concentration de 200/25 mg) sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du polyéthylèneglycol, du talc et de la laque d'aluminium carmin d'indigo.

Emtricitabine (FTC)

Substance pharmaceutique

Nom propre :	emtricitabine (USAN)
Nom chimique :	5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine
Formule moléculaire :	C ₈ H ₁₀ FN ₃ O ₃ S
Masse moléculaire :	247,24
Formule développée :	

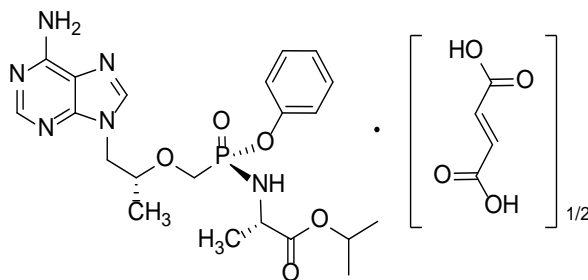
Propriétés physicochimiques :

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 distribution (log P) est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

Ténofovir alafénamide (TAF)

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Hémifumarate de ténofovir alafénamide Fumarate de ténofovir alafénamide (USAN)
Nom chimique :	L-alanine, N-[(S)-[[[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-méthyléthoxy]méthyl]phénoxyphosphinyl]-, 1-méthyléthyl ester, (2E)-2-butènedioate (2:1)
Formule moléculaire :	$C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot 1/2(C_4H_4O_4)$
Poids moléculaire :	534,5
Formule développée :	



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 distribution (log P) est de 1,6 et le pKa est de 3,96.

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Description des études cliniques

L'efficacité clinique de DESCOVY chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement a été établie à partir d'études menées sur l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (GENVOYA). Il n'existe aucune étude sur l'innocuité et l'efficacité chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement avec DESCOVY.

Études essentielles comparatives de biodisponibilité

L'étude GS-US-311-1472 était une étude croisée ouverte à répartition aléatoire et double permutation à dose unique, portant sur 100 sujets en bonne santé de sexe féminin et masculin. Elle visait à comparer la biodisponibilité de l'emtricitabine et celle du ténofovir alafénamide résultant de l'administration d'une dose unique de DESCOVY (F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 200 mg/10 mg en concomitance avec un comprimé de cobicistat de 150 mg et un comprimé d'élvitégravir de 150 mg ou d'une dose unique de GENVOYA (E/C/F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 150/150/200/10 mg avec un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses. Les données résumées figurent dans le [Tableau 8](#).

Tableau 8. Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité pour l'étude GS-US-311-1472

Emtricitabine :				
(1 x 200 mg d'emtricitabine/10 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide + 150 mg d'élvitégravir + 150 mg de cobicistat ou 1 x 150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/10 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide)				
De données mesurées				
Moyenne géométrique des moindres carrés				
Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	9 975,14 10 159,2 (17,2)	9 991,25 10 086,8 (15,9)	99,84	98,41 – 101,29
ASC _{Inf} (ng.h/mL)	10 259,33 10 535,1 (27,0)	10 191,26 10 294,4 (15,8)	100,67	98,24 – 103,16
C _{max} (ng/mL)	1 629,68 1 660,8 (20,6)	1 636,72 1 662,6 (19,1)	99,57	96,78 – 102,44
T _{max} [§] (h)	2,02 (1,00 - 5,00)	2,00 (0,75 - 5,00)		
T _{1/2} [¶] (h)	18,11 (46,8)	19,08 (57,0)		

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Ténofovir alafénamide (1 x 200 mg d'emtricitabine/10 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide + 150 mg d'elvitégravir + 150 mg de cobicistat ou 1 x 150 mg d'elvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/10 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide) De données mesurées				
Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	317,27 335,7 (34,0)	323,89 342,5 (33,8 34,0)	97,96	94,69 – 101,34
ASC _{Inf} (ng.h/mL)	330,89 352,4 (30,8)	336,49 356,7 (33,2)	98,34	94,81 – 101,99
C _{max} (ng/mL)	267,18 299,4 (49,2)	275,85 311,7 (48,4)	96,86	89,36 – 104,99
T _{max} [§] (h)	1,50 (0,50 – 4,00)	1,02 (0,48 – 4,00)		
T _{1/2} [¶] (h)	0,41 (39,5)	0,43 (35,4)		

* DESCOVY (200 mg d'emtricitabine/10 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide en association à dose fixe sous forme de comprimés) + 150 mg de cobicistat + 150 mg d'elvitégravir sous forme de comprimés avec un régime alimentaire modéré en calories

† GENVOYA (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/hémifumarate de ténofovir alafénamide) 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg en association à dose fixe sous forme de comprimés administrés avec un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses...

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

¶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement...

L'étude GS-US-311-1473 était une étude croisée ouverte à répartition aléatoire et double permutation à dose unique, portant sur 116 sujets en bonne santé de sexe féminin et masculin. Elle visait à comparer la biodisponibilité de l'emtricitabine et celle du ténofovir alafénamide résultant de l'administration d'une dose unique de DESCOVY (F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 200 mg/25 mg ou d'une dose unique de GENVOYA (E/C/F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 150/150/200/10 mg avec un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses. Les données résumées figurent dans le

[Tableau 9](#)~~Tableau 9~~.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
 ♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
 Monographie de produit

Tableau 9. Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité pour l'étude GS-US-311-1473

Emtricitabine : (1 x 200 mg d'emtricitabine/25 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide ou 1 x 150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/10 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide) De données mesurées Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	9 263,96 9 423,9 (19,3)	10 291,82 10 475,3 (19,7)	90,01	88,88 – 91,16
ASC _{Inf} (ng.h/mL)	9 490,42 9 654,6 (19,3)	10 521,69 10 706,6 (19,6)	90,20	89,06 – 91,35
C _{max} (ng/mL)	1 528,45 1 577,4 (26,8)	1 571,43 1 601,7 (19,6)	97,26	94,57 – 100,03
T _{max} [§] (h)	2,00 (1,00 - 5,00)	3,00 (1,00 - 5,00)		
T _{1/2} [¶] (h)	22,31 (52,0)	21,87 (55,6)		
Ténofovir alafénamide (1 x 200 mg d'emtricitabine/25 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide ou 1 x 150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/10 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide) De données mesurées Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	344,12 374,0 (43,4)	343,03 369,3 (40,6)	100,32	96,48 - 104,31
ASC _{Inf} (ng.h/mL)	357,37 396,4 (42,6)	362,68 389,5 (39,3)	98,54	94,61 - 102,62
C _{max} (ng/mL)	242,52 280,5 (62,9)	234,03 267,8 (59,8)	103,63	95,46 - 112,49
T _{max} [§] (h)	1,50 (0,50 - 4,00)	1,50 (0,50 - 3,00)		
T _{1/2} [¶] (h)	0,47 (27,1)	0,48 (38,5)		

* DESCOVY (200 mg d'emtricitabine/25 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide) en association à dose fixe sous forme de comprimés avec un régime alimentaire modéré en calories.

† GENVOYA (élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/hémifumarate de ténofovir alafénamide) 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg en association à dose fixe sous forme de comprimés administrés avec un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses...

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

¶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

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

Dans les études GS-US-292-0104 (étude 104) et GS-US-292-0111 (étude 111), les patients ont été affectés aléatoirement, selon un rapport 1:1, et ont reçu soit de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (N = 866), soit de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil (N = 867) une fois par jour, les deux étant administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (respectivement sous forme de comprimés GENVOYA et STRIBILD).

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 par mm³ (fourchette de 0 à 1 360); 13 % des sujets présentaient une numération lymphocytaire CD4+ < 200 cellules par 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 10](#) ~~Tableau 10~~.

Tableau 10. Caractéristiques démographiques et initiales regroupées des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral inscrits aux études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TAF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	33 (18-74)	35 (18-76)
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

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TAF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Caractéristiques initiales de la maladie		
Concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 (plage) log ₁₀ copies/mL	4,58 (2,57-6,89)	4,58 (1,28-6,98)
Pourcentage de sujets dont la charge virale est inférieure ou égale à 100 000 copies/mL	77,4	77,5
Pourcentage de sujets dont la charge virale est supérieure à 100 000 copies/mL et inférieure ou égale à 400 000 copies/mL	17,0	17,8
Pourcentage de sujets dont la charge virale est supérieure à 400 000 copies/mL	5,7	4,7
Numération lymphocytaire CD4+ médiane initiale/μL (fourchette)	404 (0-1 311)	406 (1-1 360)
Pourcentage de sujets dont la numération lymphocytaire CD4+ est inférieure à 200 cellules/mm ³ .	13,0	13,5
Statut du VIH		
Asymptomatique	780	802
Infection par le VIH symptomatique	53	35
SIDA	30	26
Inconnu	3	4

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
 ♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
 Monographie de produit

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TAF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
TeFG _{CG} (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
Grade 3	0	1
-Manquant-	0	1

FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide; FTD=fumarate de ténofovir disoproxil

Résultats des études

Dans les deux études, les patients ont été stratifiés en fonction de l'ARN du VIH-1 initial ($\leq 100\,000$ copies/mL, de $> 100\,000$ 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 des États-Unis).

Les résultats du traitement dans les études 104 et 111 jusqu'à la semaine 48 sont présentés dans le [Tableau 11](#)/[Tableau 14](#).

Tableau 11. Résultats virologiques regroupés des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à la semaine 48^a

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %
Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : de -0,7 % à 4,7 %)	
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^b	4 %	4 %
Aucune donnée virologique à la semaine 48	4 %	6 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^c	1 %	2 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres motifs, dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^d	2 %	4 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	1 %	< 1 %
Proportion (%) de sujets dont l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, par sous-groupe		

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Âge		
< 50 ans	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)
≥ 50 ans	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)
Sexe		
Masculin	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)
Féminin	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)
Race		
Noire	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)
Autre que noire	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)
Charge virale au début de l'étude		
≤ 100 000 copies/mL	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)
> 100 000 copies/mL	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)
Numération lymphocytaire CD4+ initiale		
< 200 cellules/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)
≥ 200 cellules/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)

FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide; FTD=fumarate de ténofovir disoproxil

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

b. Comprend les sujets qui présentaient au moins 50 copies/mL à la semaine 48, les sujets qui ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude pour cause de manque ou de perte d'efficacité, ainsi que les sujets 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 d'au moins 50 copies/mL.

c. Comprend les sujets 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.

d. Comprend les sujets 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.

L'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ont satisfait les critères de non-infériorité relativement à l'obtention d'un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL à la semaine 48 par rapport à l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, les deux étant administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (sous forme respectivement de comprimés GENVOYA et STRIBILD). L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude et la semaine 48 était de 230 cellules par mm³ chez les patients traités par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide et de 211 cellules par mm³ chez les patients traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil (p=0,024).

Densité minérale osseuse

Dans l'analyse regroupée des études 104 et 111, on a évalué la densité minérale osseuse (DMO) entre le début de l'étude et la semaine 48 par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA)

afin de comparer l'innocuité osseuse du ténofovir alafénamide et celle du fumarate de ténofovir disoproxil. Comme illustré au [Tableau 12](#), les diminutions de la DMO étaient moins importantes chez les patients traités par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en comparaison des patients traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, les deux étant administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (respectivement sous forme de comprimés GENVOYA et STRIBILD).

Tableau 12. Mesures de la densité minérale osseuse dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-01111 (analyse à la semaine 48)

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements
Analyse DXA de la hanche	N = 780	N = 767	
Variation moyenne en pourcentage de la DMO	-0,7 %	-3,0 %	2,29 % p<0,001
Patients présentant une variation catégorique :			
Diminution de la DMO > 3 %	17 %	50 %	--
Augmentation de la DMO > 3 %	7 %	3 %	
Patients sans diminution de la DMO	35 %	14 %	--
Analyse DXA de la colonne lombaire	N = 784	N = 773	
Variation moyenne en pourcentage de la DMO	-1,3 %	-2,9 %	1,56 % p<0,001
Patients présentant une variation catégorique :			
Diminution de la DMO > 3 %	27 %	46 %	--
Augmentation de la DMO > 3 %	7 %	3 %	
Patients sans diminution de la DMO	34 %	17 %	--

FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide; FTD=fumarate de ténofovir disoproxil

Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire

Dans l'analyse regroupée des études 104 et 111, des tests ont été réalisés afin de comparer l'effet du ténofovir alafénamide à celui du fumarate de ténofovir disoproxil sur des paramètres de laboratoire rénaux. Comme illustré au [Tableau 13](#), on a observé des différences statistiquement significatives entre les groupes de traitement, qui privilégiaient le ténofovir alafénamide dans l'obtention d'augmentations de créatinine sérique et de changements de la protéinurie, y compris 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.

Tableau 13. Variation des résultats des analyses de laboratoire sur la fonction rénale par rapport au début de l'étude dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 (analyse à la semaine 48)

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) (N = 867)	Différence entre les traitements
Créatinine sérique (mg/dL) ^a	0,08 ± 0,12	0,11 ± 0,22	-0,04 p<0,001
Protéinurie par bandelette réactive à l'urine ^b	31 %	37 %	p = 0,022
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^c	-3,4 %	19,8 %	p<0,001
Rapport albumine/créatinine urinaire ^c	-4,7 %	7,1 %	p<0,001
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^c	9,2 %	51,2 %	p<0,001
Rapport bêta-2-microglobuline/créatinine dans l'urine ^c	-31,7 %	24,1 %	p<0,001

FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide; FTD=fumarate de ténofovir disoproxil

a. Variation moyenne ± ÉT.

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

c. Variation médiane en pourcentage.

Outre les différences compilées (illustrées au [Tableau 13](#)) concernant la créatinine sérique et la protéinurie, d'autres différences dans les tests de la fonction des tubules rénaux proximaux allaient en faveur du ténofovir alafénamide.

La proportion de patients présentant une hypophosphatémie de n'importe quel grade était de 3,6 % chez les patients traités par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide et de 4 % chez les patients traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, les deux étant administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (respectivement sous forme de comprimés GENVOYA et STRIBILD). La variation médiane (Q1, Q3) de FePO₄ à la semaine 48 par rapport au début de l'étude était de 2,0 % (-1,2 %, 5,6 %) chez les patients traités par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide et de 2,6 % (-0,7 %, 6,4 %) chez les patients traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil (p = 0,006). 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) à la semaine 48 par rapport au début de l'étude était de -0,2 mg/dL (-0,7 mg/dL, 0,2 mg/dL) chez les patients traités par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide et de -0,3 mg/dL (-0,7 mg/dL, 0,2 mg/dL) chez les patients traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil (p = 0,21).

Variations des lipides selon les analyses de laboratoire

À la semaine 48, 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 chez les patients traités par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en comparaison des patients traités par l'emtricitabine et le fumarate de

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

ténofovir disoproxil, les deux étant administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (sous forme de comprimés ($p < 0,001$ 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 entre le début de l'étude et la semaine 48 était de 0,1 (-0,3, 0,5) chez les patients traités par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide et de 0,0 (-0,5, 0,4) chez les patients traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement).

Patients pédiatriques

Dans l'étude 106, on a évalué l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide au cours d'une étude ouverte au cours de laquelle des adolescents infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (sous forme de comprimés GENVOYA). Sur les 23 patients traités pendant 24 semaines par GENVOYA, dont l'âge moyen était de 14 ans (fourchette de 12 à 17 ans), 52 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 17 % étaient asiatiques et 82 % étaient de race noire. Au début de l'étude, l'ARN plasmatique moyen du VIH-1 était de 4,8 log₁₀ copies/mL, la numération lymphocytaire CD4⁺ médiane était de 456 cellules/mm³ (fourchette de 104 à 748), et le pourcentage médian des lymphocytes CD4⁺ était de 23 % (fourchette de 7 % à 41 %). Dans l'ensemble, 35 % des patients affichaient une concentration plasmatique initiale d'ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL, comme l'indique le

[Tableau 14](#)~~Tableau-14~~.

Tableau 14. Caractéristiques démographiques et initiales des patients adolescents infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement dans l'étude GS-US-292-0106

	Étude GS-US-292-0106 FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 23)
Caractéristiques démographiques	
Âge médian, ans (fourchette)	14 (de 12 à 17)
Sexe	
Masculin	12
Féminin	11
Race	
Asiatique	4
Noire	19
IMC initial (kg/m ²), médiane (Q1, Q3)	19,2 (17,8, 23,4)
Caractéristiques initiales de la maladie	
ARN du VIH-1 (log ₁₀ copies/mL), médiane (Q1, Q3)	4,73 (4,39, 5,27)
ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL	8
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/μL), médiane (Q1, Q3)	456 (313, 552)
Mode d'infection (facteurs de risque du VIH)	
Rapports hétérosexuels	3
Rapports homosexuels	4
Injection intraveineuse de drogue	1
Transmission verticale	17
Statut du VIH	
Asymptomatique	17
Infection par le VIH symptomatique	6
TeFG par la formule de Schwartz (mL/min/1,73 m ²), médiane (Q1, Q3)	168 (137,0, 198,0)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)	
Grade 0	23
Grade 1	0
Grade 2	0
Grade 3	0

FTC=emtricitabine; TAF=ténofovir alafénamide

Résultats des études

À la semaine 24, sur les 23 patients chez qui l'on a évalué l'efficacité, 91 % avaient obtenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, ce qui est similaire aux taux de réponse constatés dans les essais portant sur des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement. L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude et la semaine 24 était de 212 cellules par mm³. Deux patients ont connu un échec virologique à la semaine 24; ni l'un ni l'autre des patients ne présentaient de signes de résistance à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide.

On a évalué l'innocuité auprès de 50 patients à la semaine 24 (ces patients avaient reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (10 mg) administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe [sous forme de comprimés GENVOYA pendant 24 semaines]). On a évalué la DMO par DXA chez 47 patients dans la colonne vertébrale et chez 45 patients dans le corps entier moins la tête. 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. Seuls les patients pour lesquels on disposait du score Z de la DMO rajusté selon la taille et l'âge au début de l'étude et à la semaine 24 ont été évalués. À la semaine 24, 4 patients 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 sur 47 patients évalués) ou dans le corps entier moins la tête (37 sur 45 patients évalués) par rapport au début de l'étude; il était impossible d'exclure un lien avec GENVOYA. Toutefois, chez 2 de ces patients, on a observé ultérieurement des améliorations de la DMO à la semaine 48.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Activité antivirale

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, dans la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et dans les cellules mononuclées de sang périphérique primaires. Les valeurs de la concentration efficace à 50 % (CE₅₀) de l'emtricitabine étaient d'environ 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 (la valeur CE₅₀ se situait entre 0,007 et 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).

On a observé des effets additifs à synergiques dans le cadre d'études portant sur l'association médicamenteuse d'emtricitabine et d'INTI (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine), d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou INNTI (delavirdine, éfavirenz, névirapine, et rilpivirine), d'inhibiteurs de protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir) et d'elvitégravir, inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (ITBI). On n'a observé aucun antagonisme pour ces associations.

Ténofovir alafénamide : on a évalué l'activité antivirale du ténofovir alafénamide vis-à-vis d'isolats cliniques et d'isolats 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 l'ensemble, le ténofovir alafénamide a fait preuve d'une activité antivirale puissante contre les groupes/sous-types de VIH-1 qui ont été évalués.

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, inhibiteurs du transfert de brin de l'intégrase ou ITBI et inhibiteurs de protéase), on a observé des effets additifs à synergiques. On n'a observé aucun antagonisme pour ces associations.

MICROBIOLOGIE

Résistance

En culture cellulaire

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

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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 mutation K65R dans la RTase du VIH-1; en outre, on a également observé une mutation temporaire K70E dans la RTase du VIH-1. Les isolats du VIH-1 affichant une substitution K65R présentent une sensibilité réduite de faible niveau 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

Patients n'ayant jamais suivi de traitement : dans une analyse regroupée de patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux qui recevaient de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe sous forme de comprimés dans le cadre des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 et dans une étude de phase II (GS-US-292-0102), on a effectué le génotypage d'isolats plasmatiques du VIH-1 provenant de tous les patients dont le taux d'ARN du VIH-1 > 400 copies/mL au moment de la confirmation de l'échec virologique, à la semaine 48 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. À la semaine 48, on a observé l'apparition d'une ou de plusieurs mutations primaires de l'élvitégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide associées à la résistance chez 7 des 14 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 emtricitabine et ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (7 patients sur 978 [0,7 %]), par rapport à 7 isolats à l'échec du traitement sur 15 provenant de patients dans le groupe de traitement par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe (7 patients sur 925 [0,8 %]). Sur les 7 patients présentant l'apparition d'une résistance dans le groupe recevant l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe sous forme de comprimés, les mutations survenues en cours de traitement par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide étaient les mutations M184V/I (N = 7) et K65R (N = 1) dans la transcriptase inverse et les mutations T66T/A/I/V (N = 2), E92Q (N = 2), Q148Q/R (N = 1) et N155H (N = 1) dans l'intégrase. Sur les 7 patients présentant l'apparition d'une résistance dans le groupe recevant l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe sous forme de comprimés, les mutations survenues en cours de traitement par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil étaient les mutations M184V/I (N = 7) et K65R (N = 2) dans la transcriptase inverse et les mutations E92E/Q (N = 3) et Q148R (N = 2) dans l'intégrase.- Tous les patients des deux groupes de traitement chez qui des mutations de résistance à l'emtricitabine dans la transcriptase inverse sont apparues ont présenté des mutations de résistance à l'élvitégravir dans l'intégrase.

Les analyses phénotypiques de patients faisant partie de la population sur laquelle porte l'analyse de la résistance ont révélé que 6 des 14 patients (43 %) traités par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

dose fixe sous forme de comprimés présentaient des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite au FTC en comparaison de 5 des 15 patients (33 %) traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe sous forme de comprimés. Aucun patient recevant un traitement ou l'autre ne présentait d'isolats du VIH-1 à sensibilité réduite au ténofovir. Finalement, 4 des 14 patients (29 %) présentaient une sensibilité réduite à l'elvitégravir dans le cadre du traitement par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe sous forme de comprimés en comparaison de 4 des 15 patients (27 %) recevant de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil administrés en concomitance avec de l'elvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe sous forme de comprimés.

Chez les patients présentant une suppression virologique : lors d'une analyse à la semaine 48 portant sur des patients présentant une suppression virologique qui ont passé de l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à DESCOVY tout en conservant leur troisième agent antirétroviral (GS-US-311-1089), 1 des 2 patients analysés dans le groupe prenant DESCOVY+un troisième agent (1 sur 333 [0,3 %]) ont développé M184V dans la transcriptase inverse, avec une susceptibilité réduite à l'emtricitabine. Dans le groupe prenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil+un troisième agent, 0 du 1 patient analysé (0 sur 333 [0 %]) a développé de la résistance à un composant de son régime posologique.

Résistance croisée

On 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.-

Emtricitabine : on a observé une résistance croisée parmi les INTI. Les isolats résistants à l'emtricitabine qui accueillait une substitution M184V/I dans la RTase du VIH-1 affichaient une résistance croisée à la lamivudine. Les isolats du VIH-1 contenant la substitution K65R dans la RTase, 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, au FTC, au TAF et au ténofovir, 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, ont 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.

TOXICOLOGIE

Généralités

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

Ténofovir alafénamide

On a étudié le profil toxicologique général du ténofovir alafénamide chez la souris, le rat et le chien.

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 avoir aucune incidence significative sur 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 d'au moins 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 rétablissement 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).

Carcinogénèse

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

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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.

Mutagenèse

Emtricitabine : l'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et les tests des cellules du lymphome et 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.

Effets toxiques sur la reproduction

Emtricitabine : l'incidence des variations et des malformations fœtales n'a pas augmenté dans les études de 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 rejetons 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, les capacités d'accouplement ou les premiers stades de développement de l'embryon 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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sax P, Wohl D, Yin M, Post F, DeJesus E, Saag M et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2015;385(9987):2606-2615.
2. Gallant J, Daar E, Francois R, Brinson C et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016; vol 3:e158-165

LISEZ CECI POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT EN TOUTE SÉCURITÉ ET DE MANIÈRE EFFICACE.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrDESCOVY^{MD}

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **Descovy** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **Descovy**.

Importantes mises en garde et précautions

- Deux des ingrédients de **Descovy**, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide, sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), qui peuvent causer une acidose lactique, c'est-à-dire une accumulation d'acide dans le sang, pouvant entraîner la mort (voir le tableau **Effets secondaires graves**).
- De graves problèmes de foie, comme une hypertrophie du foie et une stéatose hépatique, y compris des cas entraînant la mort, peuvent se produire chez les personnes qui prennent **Descovy** ou des médicaments similaires (voir le tableau **Effets secondaires graves**).
- **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 **Descovy**. Ne cessez pas de prendre **Descovy** sans consulter votre médecin. Si vous cessez de prendre **Descovy**, avertissez immédiatement votre médecin 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 **Descovy**, votre médecin devra continuer de vérifier votre santé et de prendre des échantillons de sang afin de vérifier votre foie. **Descovy** n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Pourquoi Descovy est-il utilisé?

Descovy est utilisé comme pour traiter les personnes infectées par le VIH. **Descovy** est destiné aux adultes et aux enfants âgés de 12 ans et plus qui pèsent au moins 35 kg (77 lb).

Descovy est destiné aux personnes qui ne sont pas infectées par un VIH qui résiste à **Descovy**. **Descovy** n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou qui pèsent moins de 35 kg (77 lb).

Comment Descovy fait-il effet?

Descovy 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.

Descovy 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.

Descovy ne guérit pas l'infection par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de **Descovy** sont inconnus. Les personnes qui prennent **Descovy** 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* (MAC). **Il est très important que vous voyiez votre médecin régulièrement pendant que vous prenez Descovy.**

Descovy 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 de Descovy?

Ingrédients médicinaux : emtricitabine et ténofovir alafénamide*
(*sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide).

Les comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés gris sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du polyéthylène glycol, du talc et de l'oxyde de fer noir. Les comprimés bleus sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du polyéthylène glycol, du talc et de la laque d'aluminium carmin d'indigo.

Descovy se présente dans les formes posologiques suivantes :

Descovy est offert en comprimés.

Les comprimés **DESCOVY** se présentent sous forme rectangulaire, enrobés d'une pellicule, contenant 200 mg d'emtricitabine et soit 10, soit 25 mg de ténofovir alafénamide (comprimés gris et bleus respectivement). Chaque comprimé comporte la mention « GSI » gravée sur une face et soit « 210 » (concentration de 200/10 mg), soit « 225 » (concentration de 200/25 mg) sur l'autre face. Chaque flacon contient 30 comprimés et un déshydratant de gel de silice, et est muni d'une fermeture de sécurité-enfant.

N'utilisez pas Descovy si :

- vous prenez un médicament mentionné dans ce dépliant à la rubrique « **Médicaments qui ne doivent pas être administrés en concomitance avec Descovy** »
- vous êtes allergique à **Descovy** ou à l'un de ses ingrédients (voir : **Quels sont les ingrédients de Descovy?**).

Pour contribuer à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation correcte du médicament, parlez avec votre médecin avant de prendre Descovy. Discutez avec lui de tout état ou problème de santé que vous pourriez présenter, y compris si vous :

- manifestez une acidose lactique (hauts niveaux d'acide dans le sang). Consultez le tableau des **effets secondaires graves** pour en voir les symptômes, et prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous les voyez apparaître. Vous êtes plus susceptible de présenter une acidose lactique si vous êtes une femme, si vous avez un surplus de poids ou si vous prenez des médicaments comme **Descovy** depuis longtemps;
- 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 prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous les voyez apparaître. Vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes de foie si vous êtes une femme, si vous avez un surplus de poids ou si vous prenez des médicaments comme **Descovy** depuis longtemps;
- êtes également atteint d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) en même temps que vous prenez **Descovy**. Votre infection par le VHB peut empirer (crise ou poussées) et les symptômes s'aggraver si vous cessez de prendre **Descovy** (voir l'encadré **Importantes mises en garde et précautions** et le tableau des **effets secondaires graves**);
- avez des antécédents de pancréatite (enflure du pancréas). Si vous commencez à manifester des symptômes de pancréatite, comme des nausées, des vomissements et de graves douleurs à l'estomac ou dans le dos, prenez contact avec votre médecin;
- avez de graves problèmes de foie ou de rein;

- avez des problèmes osseux.

Ne venez pas à manquer de **Descovy**. Renouvelez votre ordonnance ou parlez à votre médecin avant que **Descovy** ne soit épuisé.

Ne cessez pas de prendre **Descovy** sans consulter premièrement votre médecin.

Si vous cessez de prendre **Descovy**, votre médecin devra continuer de vérifier votre santé souvent et de faire des analyses de sang fréquentes afin de vérifier votre infection par le VHB. Informez votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel qui se présente après que vous avez cessé de prendre **Descovy**.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir :

On ignore si **Descovy** peut nuire à votre enfant à naître. Votre médecin décidera si vous devriez prendre **Descovy**.

Registre de femmes enceintes : il existe un registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral pendant la 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 **Descovy**, discutez avec votre médecin de la participation à ce registre.

Si vous allaitez ou prévoyez le faire

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs, etc.

Médicaments qui ne devraient pas être administrés en concomitance avec Descovy :

- Tout autre médicament qui contient du ténofovir alafénamide (GENVOYA^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient du fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, VIREAD^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient de l'emtricitabine ou de la lamivudine (ATRIPLA, COMPLERA, EMTRIVA^{MD}, GENVOYA, STRIBILD, TRUVADA; 3TC, Combivir^{MD}, Heptovir^{MD}, Kivexa^{MD}, Triumeq^{MD}, Trizivir^{MD}).
- Adéfovir (HEPSERA^{MD}).

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
Monographie de produit

Médicaments qui présentent des interactions avec Descovy, dont la dose (ou la dose de l'autre médicament) devrait être modifiée, ou pour lesquels il convient d'attendre d'autres directives de votre médecin :

Catégorie de médicament	Ingrédient médicinal (marque)
Anticonvulsivants	carbamazépine (Carbatrol ^{MD}), Epitol ^{MD} , Tegretol ^{MD}), oxcarbazépine (Trileptal ^{MD}), phénobarbital et phénytoïne (Dilantin ^{MD})
Antifongiques	kétoconazole (Nizoral ^{MD}), itraconazole (Sporanox ^{MD})
Antimycobactériens	rifampin (Rifater ^{MD} , Rifamate ^{MD} , Rofact ^{MD} , Rifadin ^{MD}), rifapentine* (Priftin ^{MD})
Antiviral	tipranavir (Aptivus ^{MD})
Produits à base d'herbes médicinales	<i>Hypericum perforatum</i> (millepertuis)

* N'est pas en vente au Canada

Cette liste ne comprend pas tous les médicaments qui peuvent causer des problèmes si vous prenez Descovy. Assurez-vous de parler à votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

Gardez une liste complète de tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre, ainsi que de toutes les plantes médicinales que vous prenez, combien vous en prenez et à quelle fréquence vous les prenez. Mettez à jour votre liste quand vous prenez de nouveaux médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales ou si vous ne prenez plus certains d'entre eux ou si la posologie change. Remettez une copie de cette liste à tous vos médecins et pharmaciens **chaque** fois que vous les voyez ou que vous faites exécuter une ordonnance. Votre médecin saura alors exactement quels sont les médicaments que vous prenez. À partir de ce moment-là, il ou elle peut déterminer la meilleure solution pour la situation.

Comment prendre Descovy

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez **Descovy**. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

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

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous.

Ne donnez **Descovy** 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 âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg :

- La dose habituelle de **Descovy** est d'un comprimé une fois par jour par voie orale (par la bouche).
- Essayez de prendre le comprimé tous les jours à la même heure. Avalez-le avec beaucoup d'eau.
- Prenez **Descovy** avec ou sans aliments.

Surdosage

Si vous pensez que vous avez pris trop de **Descovy** prenez immédiatement contact avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires possibles de Descovy?

La liste suivante ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir en prenant **Descovy**. Si vous manifestez des effets secondaires qui ne figurent pas dans la liste, prenez contact avec votre médecin. Veuillez également consulter l'encadré « **Importantes mises en garde et précautions** ».

Les effets secondaires les plus fréquents de **Descovy** sont :

- Nausées
- Diarrhée
- Céphalées
- Fatigue.

Des modifications de la masse adipeuse peuvent se produire chez les personnes qui prennent des médicaments contre le VIH-1. Ces modifications peuvent comprendre une augmentation de la quantité de graisse sur le cou et la partie supérieure du dos (« bosse de bison »), sur la poitrine et

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)

♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

au milieu du corps (tronc). Une perte de masse adipeuse au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir. La cause exacte et les effets à long terme de ces modifications sur la santé sont inconnus.

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, ou vous pourriez développer une maladie auto-immune, où votre système immunitaire réagit contre votre propre corps (p. ex., la maladie de Grave [qui touche la thyroïde], le syndrome de Guillain-Barré [qui touche le système nerveux] ou la polymyosite [qui touche les muscles] et qui peuvent apparaître n'importe quand, parfois des mois après le début du traitement contre le VIH). Les symptômes peuvent parfois être graves; par conséquent, si vous manifestez de la fièvre, des douleurs articulaires ou musculaires, une rougeur, une éruption cutanée, une enflure, de la fatigue ou de nouveaux symptômes, prenez immédiatement contact avec votre médecin.

Des problèmes osseux peuvent se produire chez certaines personnes qui prennent **Descovy**. Cela peut inclure des douleurs dans les os, un ramollissement ou un amincissement des os (ce qui peut entraîner des fractures). Votre médecin devra peut-être effectuer des tests pour vérifier vos os.

Si vous manifestez des effets secondaires qui vous dérangent ou qui ne disparaissent pas, indiquez-le à votre médecin.

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles de **Descovy**. Pour obtenir de plus amples renseignements, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<p><u>RARE</u> Effet : acidose lactique Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
<p><u>TRÈS RARE</u> Effet : hépatotoxicité (graves troubles hépatiques) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de lipides dans le foie) Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 au bas de l'estomac 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
 ♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
 Monographie de produit

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<p><u>TRÈS RARE</u> Effet : crises d'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 au bas de l'estomac 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	

Si vous manifestez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne figurent pas dans la liste ou qui empirent suffisamment pour vous gêner dans vos activités quotidiennes, prenez contact avec votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par la population canadienne en signalant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Votre déclaration peut aider à relever de nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements sur l'innocuité du produit.

Il y a trois façons de signaler ces effets :

- en ligne à MedEffet, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet;
- en composant le 1 866 234-2345 (sans frais);
- en remplissant un Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en l'envoyant :
 - par télécopieur au numéro 1 866 678-6789 (sans frais);
 - par la poste, à l'adresse : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur peuvent être obtenus auprès de MedEffet, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la façon de prendre vos effets secondaires en charge, veuillez prendre contact avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- **Descovy** doit être conservé à une température inférieure à 30 °C (86 °F). Il devrait rester stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Conservez **Descovy** dans son contenant original et gardez-le fermé hermétiquement.
- Conservez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de Descovy :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés au patient. Vous pouvez les trouver sur le site Web de Santé Canada (www.santecanada.gc.ca)

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide♦)
♦ sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
Monographie de produit

ou le site Web du fabricant (www.gilead.ca) ou vous pouvez composer le 1-866-207-4267.

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

Dernière révision : 30 juin 2017

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada Inc.
Mississauga, ON L5N 2W3

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

ATRIPLA^{MD} est une marque de Bristol-Myers Squibb et de Gilead Sciences, LLC.

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

© 2017, Gilead Sciences, Inc.

e177688-GS-001