

# Monographie de produit

**Pr** STRIBILD<sup>MD</sup>

**Comprimés (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/  
fumarate de ténofovir disoproxil)**

**150 mg d'elvitégravir**

**150 mg de cobicistat**

**200 mg d'emtricitabine**

**300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil**

**Agent antirétroviral**

Gilead Sciences Canada, Inc.  
Mississauga, ON L5N 2W3

Date de révision :  
17 septembre 2018

[www.gilead.ca](http://www.gilead.ca)

N° de contrôle de la présentation : 217409

## 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 .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	41
SURDOSAGE .....	42
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	43
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	48
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	48
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	48
PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	49
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	49
ESSAIS CLINIQUES .....	53
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	61
TOXICOLOGIE .....	66
BIBLIOGRAPHIE.....	71
PARTIE III. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR .....	72

## **PARTIE I. RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimé elvitégravir 150 mg/ cobicistat 150 mg/ emtricitabine 200 mg/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg	Lactose monohydraté  <i>Consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

STRIBILD (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) est indiqué comme traitement complet pour les adultes âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH-1 ne présentant aucune mutation connue à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, au ténofovir ou à l'emtricitabine.

L'innocuité et l'efficacité de STRIBILD n'ont pas été établies chez les patients ayant des antécédents d'échec virologique.

#### **Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :**

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur STRIBILD était insuffisant pour établir si leur réponse au traitement était différente de celle des patients de moins de 65 ans.

#### **Pédiatrie (patients de moins de 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### **CONTRE-INDICATIONS**

STRIBILD est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des composants du produit. Consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit pour obtenir la liste complète des ingrédients.

L'administration concomitante de STRIBILD avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels une concentration plasmatique élevée est associée à des réactions graves et/ou constituant un danger de mort est contre-indiquée et avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A en raison d'une perte potentielle de réponse virologique et une résistance possible à STRIBILD. L'administration concomitante

avec les médicaments figurant dans la liste du Tableau 1 est contre-indiquée en raison d'un risque de réactions graves et/ou constituant un danger de mort ou d'une perte de réponse virologique et d'une possible résistance à STRIBILD. Voir également **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.**

**Tableau 1. Médicaments contre-indiqués avec STRIBILD**

Classe de médicaments	Médicaments de cette classe qui sont contre-indiqués avec STRIBILD	Commentaire clinique
Antagonistes des adréno-récepteurs alpha-1	alfuzosine	Augmentation potentielle des concentrations d'alfuzosine susceptibles de provoquer une hypotension.
Anticonvulsivants	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Diminution potentielle des concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, pouvant entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.
Antihistaminiques	astémizole*, terféndine*	Risque potentiel de réactions graves et/ou constituant un danger de mort, telles que des arythmies cardiaques.
Antimycobactériens	rifampicine	La rifampicine est un inducteur puissant du métabolisme du CYP450. STRIBILD ne devrait pas être utilisé en association avec la rifampicine, en raison du risque de diminution importante de la concentration plasmatique de l'elvitégravir et du cobicistat. Ceci peut conduire à une perte d'effet thérapeutique et au développement d'une résistance au STRIBILD.
Antipsychotiques	lurasidone pimozide	Risque potentiel de réactions graves et/ou constituant un danger de mort.  Risque potentiel de réactions graves et/ou constituant un danger de mort, telles que des arythmies cardiaques.
Benzodiazépines	midazolam* administré par voie orale, triazolam	Le triazolam et le midazolam administré par voie orale sont métabolisés de manière importante par le CYP3A4. L'administration concomitante du triazolam ou du midazolam administré par voie orale avec STRIBILD peut provoquer de fortes augmentations de la concentration de ces benzodiazépines. Il existe un risque potentiel de réactions graves et/ou constituant un danger de mort, telles qu'une sédation accrue ou prolongée ou une dépression respiratoire.
Agoniste de l'adréno-récepteur bêta-2	salmétérol	L'administration concomitante de salmétérol avec STRIBILD peut entraîner un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, incluant une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
Anticoagulants oraux directs	apixaban, rivaroxaban	L'apixaban et le rivaroxaban sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et transportés par la P-gp. L'administration concomitante de STRIBILD peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'apixaban ou de rivaroxaban, associée à une hausse du risque d'hémorragie.

Dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylelrgonovine*	Risque potentiel de réactions graves et/ou constituant un danger de mort, telles qu'une toxicité aiguë à l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques et l'ischémie des membres et d'autres tissus.
Agents agissant sur la motilité GI	cisapride*	Risque potentiel de réactions graves et/ou constituant un danger de mort, telles que des arythmies cardiaques.
Produits à base de plantes	millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Les patients qui prennent STRIBILD ne devraient pas consommer de millepertuis, car cette administration concomitante peut éventuellement réduire les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et du cobicistat. Cela pourrait entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine	Risque potentiel de réactions graves comme une myopathie, incluant une rhabdomyolyse.
Inhibiteurs de la PDE-5 (phosphodiesterase)	sildénafil†	Un dosage garantissant l'innocuité et l'efficacité en association avec STRIBILD n'a pas été établi pour le sildénafil (REVATIO <sup>MD</sup> ) lors de son utilisation pour le traitement de l'hypertension pulmonaire. Il existe un potentiel accru d'événements indésirables associés au sildénafil (entre autres, troubles visuels, hypotension, priapisme et syncope).

\*N'est pas vendu au Canada.

†Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris le ténofovir DF, un composant de STRIBILD, en association avec d'autres antirétroviraux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction hépatique, biliaire et pancréatique**).

- **Exacerbation post-traitement de l'hépatite B**

STRIBILD n'est pas homologué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB). De plus, l'innocuité et l'efficacité de STRIBILD n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Des exacerbations aiguës de l'hépatite B ont été observées chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH à la suite de l'arrêt d'un traitement à l'emtricitabine ou au ténofovir DF, deux des composants de STRIBILD. La fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH et le VHB doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement avec STRIBILD. Le cas échéant, il pourrait s'avérer nécessaire d'instaurer un traitement anti-hépatite B (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières**).

- **Néphrotoxicité**

Des cas d'insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été associés à l'utilisation de STRIBILD (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## Généralités

**Il ne doit pas être administré avec d'autres agents antirétroviraux :**

**STRIBILD est une association à doses fixes d'elvitégavir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir DF. Il ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres agents antirétroviraux pour les raisons suivantes :**

- **STRIBILD est indiqué comme schéma posologique antirétroviral complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1;**
- **Un risque de surexposition potentielle lors d'une association avec d'autres antirétroviraux contenant des composants de STRIBILD;**
- **Des interactions médicamenteuses potentielles;**
- **Aucune possibilité d'ajustement posologique pour STRIBILD, puisqu'il s'agit d'une association à doses fixes.**

**L'administration de STRIBILD n'est pas recommandée avec les médicaments suivants :**

- **Les produits contenant de l'elvitégavir (GENVOYA<sup>MD</sup>);**
- **Les produits contenant du cobicistat (Evotaz<sup>MC</sup>, GENVOYA<sup>MD</sup>, Prezco**b**ix<sup>MD</sup> ou TYBOST<sup>MD</sup>);**
- **Les produits contenant de l'emtricitabine ou du ténofovir DF (ATRIPLA<sup>MD</sup>, COMPLERA<sup>MD</sup>, DESCOVY<sup>MD</sup>, EMTRIVA<sup>MD</sup>, GENVOYA<sup>MD</sup>, ODEFSEY<sup>MC</sup>, TRUVADA<sup>MD</sup> ou VIREAD<sup>MD</sup>);**
- **Les produits contenant du ténofovir alafénamide (DESCOVY, GENVOYA, ODEFSEY ou VEMLIDY<sup>MC</sup>).**
- **Les produits contenant de la lamivudine (Combivir<sup>MD</sup>, 3TC<sup>MD</sup>, Heptovir<sup>MD</sup>, Kivexa<sup>MD</sup>, Triumeq<sup>MD</sup> ou Trizivir<sup>MD</sup>);**
- **L'adéfovir dipivoxil (HEPSERA<sup>MD</sup>);**
- **Le ritonavir ou les produits ou schémas thérapeutiques contenant du ritonavir (Holkira<sup>MC</sup> Pak, Kaletra<sup>MD</sup>, Norvir<sup>MD</sup>) en raison des effets similaires du cobicistat et du ritonavir sur le cytochrome P450 (CYP3A).**

**Administration avec certains traitements contre le virus de l'hépatite C (VHC) :**

L'innocuité de concentrations plasmatiques accrues de ténofovir lorsque STRIBILD est administré en concomitance avec HARVONI<sup>MD</sup> (lédipasvir/sofosbuvir) n'a pas été établie. L'administration concomitante n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il a été démontré que l'administration concomitante de STRIBILD avec EPCLUSA<sup>MD</sup> (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI<sup>MC</sup> (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) entraîne une augmentation de l'exposition au ténofovir. Les patients recevant le STRIBILD en concomitance avec EPCLUSA ou VOSEVI, particulièrement ceux présentant un risque d'insuffisance rénale, doivent être surveillés afin de déceler les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

L'administration concomitante de STRIBILD avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et possiblement, des réactions graves ou constituant un danger de mort. Les médicaments qui sont des inducteurs de l'activité du CYP3A peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, ce qui peut causer une perte d'effet thérapeutique de STRIBILD et le développement d'une résistance (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

**Système endocrinien et métabolisme**

**Redistribution de la masse adipeuse :**

Chez les patients suivant un traitement antirétroviral, on a observé une redistribution ou une accumulation de la masse adipeuse (lipodystrophie) y compris une obésité tronculaire, un accroissement des réserves dorsocervicales (« bosse de bison »), un amaigrissement périphérique, un amaigrissement facial, un grossissement des seins et une silhouette caractéristique du syndrome de Cushing. Le mécanisme de ces changements et leurs effets à long terme sont actuellement inconnus. Aucune relation de cause à effet n'a été établie.

**Fonction hépatique, biliaire et pancréatique**

**Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose :**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, notamment le composant ténofovir DF de STRIBILD, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH. Une majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et l'utilisation prolongée d'analogues nucléosidiques pourraient constituer des facteurs de risque. Il conviendra d'être particulièrement prudent lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à des patients qui présentent des facteurs de risque connus de maladie hépatique. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Le traitement avec STRIBILD

doit être interrompu chez tout patient qui présente des signes cliniques ou des résultats d'analyse de laboratoire qui semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité grave (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée des transaminases).

### **Insuffisance hépatique :**

Des données limitées sur l'utilisation de STRIBILD chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (stades A et B de la classification de Child-Pugh, respectivement) laissent penser qu'aucun ajustement posologique de STRIBILD n'est nécessaire pour ces patients. Aucune donnée n'existe concernant la pharmacocinétique ou l'innocuité pour la prise de STRIBILD chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh). Par conséquent, son usage n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

L'elvitégravir et le cobicistat sont principalement métabolisés et éliminés par le foie. La pharmacocinétique de l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat a été étudiée chez des patients non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (stade B de Child-Pugh) et chez des patients en bonne santé, sans révéler de différences cliniquement pertinentes dans la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat. La pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh).

Le ténofovir et le ténofovir disoproxil ne sont pas métabolisés par les enzymes hépatiques. Aucun changement pharmacocinétique cliniquement pertinent n'a été observé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique puisque ce médicament n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques.

L'innocuité et l'efficacité de STRIBILD n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique et qui suivent un traitement antirétroviral présentent un risque accru de réactions hépatiques indésirables graves et potentiellement mortelles. En cas de thérapie antivirale concomitante contre l'hépatite B ou C, veuillez consulter également les renseignements pertinents sur le produit pour ces médicaments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières**).

### **Pancréatite :**

Il conviendra d'être prudent en cas d'administration de STRIBILD à des patients qui présentent des antécédents de pancréatite ou des facteurs de risque de développement d'une pancréatite. Des cas de pancréatite sont survenus lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris le ténofovir DF. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui présentent une pancréatite présumée.

## **Système immunitaire**

### **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire :**

Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association, incluant les composants de STRIBILD. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral d'association, les patients répondant au traitement antirétroviral peuvent développer une réaction inflammatoire en réaction aux infections opportunistes indolentes ou résiduelles (p. ex., infections par le complexe *Mycobacterium avium*, infections au cytomégalovirus, pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* [PCP] et tuberculose) susceptible de nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalées à l'occasion d'une reconstitution immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut se produire plusieurs mois après le début du traitement.

## **Système musculosquelettique**

### **Effets sur les os**

Il convient d'envisager une évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) chez les patients infectés par le VIH qui présentent des antécédents de fracture osseuse pathologique ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. Une présomption d'anomalie osseuse doit donner lieu à des examens appropriés.

Le ténofovir DF (VIREAD) a été associé à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et une augmentation des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ostéocalcine sérique, téléopeptide C sérique et téléopeptide N urinaire) ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. Les taux sériques d'hormone parathyroïdienne et de 1,25 vitamine D étaient également plus élevés chez le groupe de patients recevant VIREAD. On ignore les effets des variations de la DMO liées au ténofovir DF sur le risque de fractures futures. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie du produit VIREAD.

Lors de l'étude 103, la densité minérale osseuse (DMO) a été évaluée par DEXA chez un sous-ensemble non aléatoire de 120 patients (groupe STRIBILD : n = 54 à la semaine 48, n = 47 à la semaine 96 et n = 40 à la semaine 144; groupe ATV + RTV + TRUVADA : n = 66 à la semaine 48, n = 53 à la semaine 96 et n = 47 à la semaine 144). Les pourcentages moyens de diminution de la DMO à la semaine 144 par rapport aux valeurs initiales, dans le groupe STRIBILD étaient comparables à ceux du groupe ATV + RTV + TRUVADA pour la colonne lombaire (-2,6 % comparativement à -3,3 %, respectivement, à la semaine 48, -2,0 % comparativement à -3,5 %, respectivement, à la semaine 96 et -1,43 % comparativement à -3,68 %, respectivement, à la semaine 144) et pour la hanche (-3,1 % comparativement à -3,9 %, respectivement, à la semaine 48, -3,2 % comparativement à -4,2 %, respectivement, à la semaine 96 et -2,8 % comparativement à -3,8 %, respectivement, à la semaine 144).

Dans les études 102 et 103 (groupe STRIBILD : n = 701; groupe ATRIPLA : n = 352; groupe ATV + RTV + TRUVADA : n = 355), des fractures osseuses sont survenues chez 9 patients (1,3 %) dans le groupe STRIBILD, 6 patients (1,7 %) dans le groupe ATRIPLA et 6 patients (1,7 %) dans le groupe ATV + RTV + TRUVADA à la semaine 48, chez 14 patients (2,0 %) dans le groupe STRIBILD, 8 patients (2,3 %) dans le groupe ATRIPLA et 14 patients (3,9 %) dans le groupe ATV + RTV + TRUVADA à la semaine 96 et chez 27 patients (3,9 %) dans le groupe STRIBILD, 8 patients (2,3 %) dans le groupe ATRIPLA et 19 patients (5,4 %) dans le groupe ATV + RTV + TRUVADA à la semaine 144. Ces résultats cadraient avec les données d'une étude de 144 semaines sur des patients n'ayant jamais reçu de traitement et qui recevaient l'association ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz.

Des cas d'ostéomalacie (liée à une tubulopathie rénale proximale et susceptible de provoquer des fractures) ont été rapportés en association avec l'utilisation de ténofovir DF (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit : Ténofovir DF**).

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie du produit VIREAD.

### **Fonction neurologique**

#### **Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie**

Il faut informer les patients que des cas d'étourdissements ont été signalés lors d'un traitement avec STRIBILD. Les patients qui présentent des symptômes tels que des étourdissements, des troubles de la concentration ou de la somnolence doivent éviter de conduire ou de faire fonctionner de la machinerie.

### **Fonction rénale**

Des cas de néphropathie, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été associés à l'utilisation de STRIBILD (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament et Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**).

Avant de commencer un traitement avec STRIBILD et durant ce traitement, il convient de prendre en considération les éléments suivants :

- La clairance estimée de la créatinine, les taux de glucose urinaire et de protéines urinaires devraient être obtenus pour tous les patients avant de commencer le traitement avec STRIBILD et ce médicament ne devrait pas être administré aux patients dont la clairance estimée de la créatinine est < 70 mL/minute.
- Une surveillance systématique de la clairance estimée de la créatinine et des taux de glucose urinaire et de protéines urinaires doit être effectuée chez tous les patients qui suivent un traitement avec STRIBILD.

- Il faut interrompre l'administration de STRIBILD si la clairance estimée de la créatinine est < 50 mL/minute pendant le traitement.
- Il faut faire un suivi du phosphore sérique chez les patients à risque d'insuffisance rénale.
- Il faut éviter la prise de STRIBILD en association avec des agents néphrotoxiques ou suivant l'utilisation récente d'agents néphrotoxiques. Les agents néphrotoxiques comprennent, entre autres les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir et l'interleukine-2.

Même si le cobicistat provoque parfois de légères augmentations de la créatinine sérique et de faibles diminutions de la clairance estimée de la créatinine sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies biochimiques**), les patients qui présentent une augmentation confirmée de la créatinine sérique supérieure à 0,4 mg par dL (35,36 µmol/L) par rapport à la valeur initiale doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en ce qui a trait à l'innocuité rénale, en mesurant notamment les taux de phosphore sérique, de glucose urinaire et de protéines urinaires.

Lors d'essais cliniques portant sur STRIBILD pendant 144 semaines, 13 patients (1,9 %) dans le groupe STRIBILD (n = 701), 8 patients (2,3 %) dans le groupe ATV + RTV + TVD (n = 355) et aucun patient dans le groupe ATRIPLA (n = 352) ont arrêté le médicament à l'étude en raison d'un effet rénal indésirable. Parmi ces arrêts, 8 dans le groupe STRIBILD et 1 dans le groupe ATV + RTV + TRUVADA sont survenus au cours des 48 premières semaines. Quatre patients (0,6 %) ayant reçu STRIBILD ont présenté des résultats biochimiques compatibles avec une dysfonction tubulaire rénale proximale entraînant l'arrêt de STRIBILD lors des 48 premières semaines de traitement. Deux des quatre patients présentaient une insuffisance rénale (c.-à-d. une clairance estimée de la créatinine inférieure à 70 mL par minute) au départ. Les résultats biochimiques de ces 4 patients se sont améliorés sans pour autant revenir à la normale pour tous les patients à l'arrêt de STRIBILD. Un patient (0,3 %) ayant reçu l'association ATV + RTV + TRUVADA a présenté des résultats biochimiques compatibles avec une dysfonction tubulaire rénale proximale entraînant l'arrêt de l'association ATV + RTV + TRUVADA après la semaine 96.

### **Populations particulières**

#### **Patients co-infectés par le VIH et le VHB :**

STRIBILD n'est pas homologué pour le traitement de l'infection chronique par le VHB. En outre, l'innocuité et l'efficacité de STRIBILD n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Avant d'entreprendre un traitement antirétroviral, il est recommandé que tous les patients infectés par le VIH passent un test pour établir la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB).

Des exacerbations aiguës de l'hépatite B ont été observées chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH à la suite de l'arrêt d'un traitement à l'emtricitabine ou au ténofovir DF, deux des composants de STRIBILD. Chez certains patients infectés par le VHB et traités

avec EMTRIVA, les exacerbations de l'hépatite B étaient associées à une décompensation hépatique et à une insuffisance hépatique.

La fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH et le VHB doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement avec STRIBILD. Le cas échéant, il pourrait s'avérer nécessaire d'instaurer un traitement anti-hépatite B. Chez les patients atteints de maladie hépatique à un stade avancé ou de cirrhose, l'exacerbation de l'hépatite post-traitement peut entraîner une décompensation hépatique. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement chez ces patients sans instaurer un traitement anti-hépatite B de remplacement.

### **Patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée :**

Dans l'étude 118, 33 patients infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement, atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (DFGe établi selon la méthode de Cockcroft-Gault, entre 50 et 89 mL/minute) ont été étudiés lors d'un essai clinique ouvert évaluant l'innocuité de 48 semaines de traitement avec STRIBILD. Trois patients (9,1 %) ayant tous un DFGe initial compris entre 50 et 60 mL/minute ont interrompu le traitement en raison d'un événement rénal indésirable; aucun n'a présenté de résultats biochimiques compatibles avec une dysfonction tubulaire rénale proximale. Après 48 semaines de traitement, la variation moyenne de la créatinine sérique était de  $0,17 \pm 0,14$  mg/dL et la variation moyenne du DFGe établi selon la méthode de Cockcroft-Gault était de  $-6,9 \pm 9,0$  mL/minute pour STRIBILD. L'innocuité rénale de STRIBILD dans l'étude 118 menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée était compatible avec les résultats rénaux globaux des études 102 et 103.

### **Femmes enceintes :**

Il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'instauration systématique d'un traitement par STRIBILD chez les femmes pendant la grossesse. STRIBILD ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels pour le fœtus et la mère. On a noté une exposition plus faible à l'elvitégravir et au cobicistat pendant la grossesse qu'après l'accouchement. Il convient de surveiller la charge virale de près pendant la grossesse si STRIBILD continue d'être administré.

**Ténofovir DF :** Au cours d'une étude sur la toxicité péri- et postnatale chez le rat, on a observé un sous-poids corporel chez les nouveau-nés, une survie réduite et un retard de la maturation sexuelle à des doses maternotoxiques de 450 et 600 mg/kg (environ 14 et 19 fois la dose humaine, en fonction de la surface corporelle).

**Registre des grossesses sous antirétroviraux :** Afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent un traitement antirétroviral, y compris avec STRIBILD, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été établi. Nous encourageons les professionnels de la santé à enregistrer les patientes sur le site <http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1 800 258-4263  
Télécopieur : 1 800 800-1052

### **Femmes qui allaitent :**

**Les femmes infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.** Des études menées chez la rate ont démontré que l'elvitégavir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait. On ignore si l'elvitégavir ou le cobicistat sont excrétés dans le lait humain. Chez l'humain, des échantillons de lait maternel prélevés chez cinq mères infectées par le VIH-1 montrent que l'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations néonatales estimées de 3 à 12 fois supérieures à la  $CI_{50}$  de l'emtricitabine, mais de 3 à 12 fois inférieures à la  $C_{min}$  atteinte après administration par voie orale de l'emtricitabine. Le ténofovir est excrété dans le lait maternel à faibles doses (concentrations néonatales estimées de 128 à 266 fois plus faibles que la  $CI_{50}$  du ténofovir). Les nourrissons allaités au sein dont les mères sont traitées à l'emtricitabine peuvent être exposés au risque de développer une résistance virale à l'emtricitabine. On ne connaît pas les autres risques associés à l'emtricitabine chez les nourrissons allaités par des mères traitées à l'emtricitabine. On ne connaît pas les risques associés au ténofovir, notamment le risque de développer une résistance virale au ténofovir, chez les nourrissons allaités par des mères traitées au fumarate de ténofovir disoproxil. Étant donné le risque de transmission du VIH et d'effets indésirables graves chez les nourrissons, **il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leurs nourrissons pendant le traitement avec STRIBILD.**

**Pédiatrie (patients de moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

**Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :** Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur STRIBILD était insuffisant pour établir si leur réponse au traitement était différente de celle des patients de moins de 65 ans. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue de cas de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, d'affections concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

### **Surveillance et tests biochimiques :**

Il est recommandé de vérifier la clairance estimée de la créatinine, le taux de glucose urinaire et le taux de protéines urinaires chez tous les patients avant le début du traitement.

STRIBILD ne devrait pas être administré aux patients dont la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 70 mL/minute. Une surveillance systématique de la clairance estimée de la créatinine, du taux de glucose urinaire et du taux de protéines urinaires doit être effectuée lors d'un traitement avec STRIBILD chez tous les patients. De plus, les taux de phosphore sérique doivent être mesurés au cours d'un traitement avec STRIBILD chez les patients présentant des risques d'insuffisance rénale. Même si le cobicistat provoque parfois de légères augmentations de la créatinine sérique et de faibles diminutions de la clairance estimée de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire (voir **EFFETS**

**INDÉSIRABLES, Anomalies biochimiques**), les patients qui présentent une augmentation confirmée de la créatinine sérique supérieure à 0,4 mg par dL (35,36 µmol/L) par rapport à la valeur initiale doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en ce qui a trait à l'innocuité rénale, en mesurant notamment, les taux de phosphore sérique, de glucose urinaire et de protéines urinaires. Il faut interrompre le traitement avec STRIBILD si la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 50 mL/minute durant le traitement, puisque l'ajustement de l'intervalle posologique requis pour l'emtricitabine et le ténofovir DF ne peut être obtenu avec un comprimé d'association à doses fixes.

Il convient d'envisager une évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) chez les patients infectés par le VIH qui présentent des antécédents de fracture osseuse pathologique ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables observés lors d'essais cliniques**

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se pourrait que les taux d'incidence des effets indésirables observés lors des essais cliniques ne correspondent pas aux taux observés en pratique, et ils ne devraient donc pas être comparés aux taux obtenus lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables obtenus lors d'essais cliniques aident à détecter les effets indésirables liés au médicament et à estimer leur taux d'incidence.*

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables du médicament sont exposés dans les autres sections de l'étiquetage :

- Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose [voir **encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].
- Exacerbations aiguës et graves de l'hépatite B [voir **encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].
- Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale [voir **encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].
- Diminution de la densité minérale osseuse [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

### **Chez les patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement**

L'évaluation de l'innocuité de STRIBILD à la semaine 48 et à la semaine 144 repose sur les données regroupées de 1 408 patients lors de deux essais de phase III, l'étude 102 et l'étude 103, pour le traitement de patients adultes infectés par le VIH-1 qui n'ont jamais suivi de traitement antirétroviral. Au total, 701 patients ont reçu STRIBILD une fois par jour lors de ces deux études.

La proportion de patients qui ont mis fin au traitement avec STRIBILD, ATRIPLA (éfavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg) ou ATV + RTV + TRUVADA (emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg) en raison d'événements indésirables, indépendamment de leur gravité, était respectivement de 3,7 %, 5,1 % et 5,1 % jusqu'à la semaine 48 et de 6,0 %, 7,4 % et 8,5 % jusqu'à la semaine 144. L'effet indésirable le plus fréquent (incidence égale ou supérieure à 2 %) qui s'est produit chez les patients recevant STRIBILD lors des études 102 et 103 jusqu'à la semaine 48 et la semaine 144 était la diarrhée. Le profil d'innocuité de STRIBILD à la semaine 144 était semblable à celui à la semaine 48. Voir également Tableau 2 pour la fréquence des effets indésirables (grades 2 à 4) survenant chez au moins 2 % des patients dans n'importe quel groupe de traitement des études 102 et 103.

**Tableau 2. Effets indésirables imputables au traitement<sup>a</sup> (grades 2 à 4) signalés chez 2 % (et plus) des patients de tous les groupes de traitement pour les études 102 et 103 (analyses aux semaines 48 et 144<sup>b</sup>)**

	Semaine 48			Semaine 144		
	STRIBILD	ATRIPLA	Atazanavir + RTV + TRUVADA	STRIBILD	ATRIPLA	Atazanavir + RTV + TRUVADA
	n = 701	n = 352	n = 355	n = 701	n = 352	n = 355
<b>TROUBLES DE LA VUE</b>						
Ictère oculaire	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %	2 %
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>						
Diarrhées	2 %	1 %	3 %	2 %	2 %	3 %
Nausées	2 %	1 %	2 %	2 %	1 %	2 %
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET TROUBLES AU NIVEAU DU SITE D'ADMINISTRATION</b>						
Fatigue	1 %	3 %	3 %	1 %	3 %	3 %
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>						
Étourdissements	< 1 %	3 %	1 %	< 1 %	3 %	1 %
Maux de tête	2 %	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>						
Rêves anormaux	< 1 %	4 %	< 1 %	< 1 %	4 %	< 1 %
Dépression	< 1 %	3 %	0 %	< 1 %	3 %	0 %
<b>TROUBLES DES TISSUS CUTANÉS ET SOUS-CUTANÉS</b>						
Éruption cutanée	< 1 %	3 %	< 1 %	< 1 %	3 %	< 1 %

a Les fréquences des effets indésirables se basent sur les événements indésirables de grades 2 à 4 imputables au traitement, attribuées aux médicaments à l'étude.

b Les résultats cumulatifs sont présentés pour chaque analyse (c.-à-d., les résultats de la semaine 0 à la semaine 48 sont présentés pour l'analyse à la semaine 48, et les résultats de la semaine 0 à la semaine 144 sont présentés pour l'analyse à la semaine 144).

Dans les études 102 et 103, chez moins de 2 % des patients traités avec STRIBILD, d'autres effets indésirables imputables au traitement et d'une intensité au moins modérée ( $\geq$  grade 2) ont été observés, notamment : vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences, insomnie, asthénie, pyrexie, douleur thoracique, myalgie, somnolence, insuffisance rénale, syndrome de Fanconi et élévation de la créatinine dans le sang.

Des effets indésirables d'idées suicidaires et de tentative de suicide, imputables au médicament, sont survenus chez moins de 1 % des patients recevant l'elvitégravir ou STRIBILD, tous présentant des antécédents de dépression ou de maladies psychiatriques.

Au cours des études 102 et 103, sur les 701 patients à qui on a administré STRIBILD durant 144 semaines, des événements rénaux présentant des résultats biochimiques compatibles avec une dysfonction tubulaire rénale proximale ayant conduit à un arrêt de traitement par STRIBILD ont été signalés chez 4 patients au cours des 48 premières semaines. Ces résultats sont en grande partie revenus à la normale, sans séquelles cliniques, après l'arrêt de STRIBILD. Ces 4 patients présentaient tous une insuffisance rénale au départ ou des risques d'insuffisance rénale. Aucun cas supplémentaire de dysfonction tubulaire rénale proximale n'a été signalé de la semaine 48 à la semaine 144 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale**).

### **Chez les patients infectés par le VIH présentant une suppression virologique**

Aucun nouvel effet indésirable attribuable à STRIBILD jusqu'à la semaine 48 n'a été identifié chez 584 patients présentant une suppression virologique stable, passant à STRIBILD après avoir pris un traitement contenant un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Dans une analyse combinée des études 115 et 121, la fréquence des effets indésirables (tous grades confondus) était de 24 % chez les patients passant à STRIBILD comparativement à 6 % des patients dans l'un des groupes qui ont continué à prendre leur schéma de traitement initial, soit inhibiteur de la protéase potentialisé par le RTV + TRUVADA ou INNTI + TRUVADA. Les effets indésirables courants qui sont survenus dans une proportion supérieure ou égale à 2 % des patients passant à STRIBILD étaient les nausées (4 %), les flatulences (2 %) et les maux de tête (2 %). La proportion de patients qui ont mis fin au traitement avec STRIBILD, l'inhibiteur de la protéase potentialisé par le RTV ou l'INNTI, en raison d'événements indésirables était de 2 %, de 3 % et de 1 %, respectivement.

### **Effets indésirables des composants de STRIBILD observés au cours des essais cliniques**

Pour des informations supplémentaires sur les profils d'innocuité d'EMTRIVA, de TYBOST ou de VIREAD, consulter les monographies de ces produits.

**Anomalies biochimiques :** La fréquence des anomalies biochimiques de grades 3 et 4 imputables au traitement et survenant chez au moins 2 % des patients recevant STRIBILD lors des études 102 et 103 est présentée au Tableau 3.

**Tableau 3. Anomalies biochimiques (grades 3 et 4) signalées chez 2 % (et plus) des patients recevant STRIBILD lors des études 102 et 103 (analyses aux semaines 48 et 144<sup>a</sup>)**

	Semaine 48			Semaine 144		
	STRIBILD	ATRIPLA	Atazanavir + RTV + TRUVADA	STRIBILD	ATRIPLA	Atazanavir + RTV + TRUVADA
<b>Anomalies des paramètres biochimiques</b>	n = 701	n = 352	n = 355	n = 701	n = 352	n = 355
AST (> 5,0 x LSN)	2 %	3 %	4 %	3 %	6 %	6 %
ALT (> 5,0 x LSN)	1 %	3 %	2 %	2 %	5 %	4 %
Amylase <sup>b</sup> (> 2,0 x LSN)	2 %	2 %	4 %	3 %	3 %	5 %
Créatine kinase (≥ 10,0 x ULN)	5 %	11 %	7 %	8 %	15 %	11 %
GR dans l'urine (hématurie) (> 75 GR/champ)	3 %	1 %	2 %	4 %	2 %	4 %

a Les résultats cumulatifs sont présentés pour chaque analyse (c.-à-d., les résultats de la semaine 0 à la semaine 48 sont présentés pour l'analyse à la semaine 48, et les résultats de la semaine 0 à la semaine 144 sont présentés pour l'analyse à la semaine 144).

b Pour les patients dont le taux d'amylase sérique est > 1,5 x limite supérieure de la normale, on a également réalisé un test de lipase. La fréquence d'augmentation de la lipase (grades 3 et 4) survenant chez les patients traités avec STRIBILD (n = 69), ATRIPLA (n = 40) et ATV + RTV + TRUVADA (n = 38) était de 17 %, 15 % et 24 %, respectivement, à la semaine 144.

Une protéinurie (tous grades confondus) est survenue chez 52 % des patients recevant STRIBILD, 41 % des patients recevant ATRIPLA et 42 % des patients recevant ATV + RTV + TRUVADA. La gravité de la protéinurie se situait de manière prédominante dans le grade 1. Il a été démontré que le composant cobicistat de STRIBILD provoque une augmentation de la créatinine sérique et une diminution de la clairance estimée de la créatinine en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire. L'effet du cobicistat sur la créatinine sérique a fait l'objet de recherches lors de l'étude de phase I chez les patients présentant une fonction rénale normale (DFGe  $\geq 80$  mL/minute, n = 18) et une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe de 50 à 79 mL/minute, n = 12). Une modification statistiquement significative du débit de filtration glomérulaire, estimé selon la méthode Cockcroft-Gault (DFGe<sub>CG</sub>), par rapport à la valeur initiale a été observée après sept jours de traitement avec cobicistat 150 mg parmi les patients ayant une fonction rénale normale ( $-9,9 \pm 13,1$  mL/minute) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée ( $-11,9 \pm 7,0$  mL/minute). Ces augmentations du DFGe<sub>CG</sub> étaient réversibles après l'arrêt du cobicistat. Le débit de filtration glomérulaire réel, tel qu'établi par la clairance de l'iohexol comme test, ne montrait aucune modification par rapport aux valeurs initiales, après le traitement au cobicistat parmi les patients dont la fonction rénale était normale et présentant une insuffisance rénale légère à modérée, indiquant ainsi que le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine, démontrée par la réduction du DFGe<sub>CG</sub>, sans conséquence sur le débit de filtration glomérulaire réel.

Lors des études 102 et 103, des augmentations de la créatinine sérique et des diminutions de la clairance estimée de la créatinine se sont produites en début de traitement avec STRIBILD, pour se stabiliser par la suite.

Le Tableau 4 présente les variations moyennes du taux de créatinine sérique et du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à la semaine 48 et à la semaine 144, ainsi que le pourcentage de patients chez lesquels des élévations de la créatinine sérique ont été observées (tous grades confondus).

**Tableau 4. Variation par rapport à la valeur initiale du taux de créatinine sérique et du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et incidence de l'élévation de la créatinine sérique (tous grades confondus) dans les études 102 et 103, à la semaine 48 et à la semaine 144**

	Semaine 48			Semaine 144		
	STRIBILD (n = 701)	ATRIPLA (n = 352)	ATV + RTV + TRUVADA (n = 355)	STRIBILD (n = 701)	ATRIPLA (n = 352)	ATV + RTV + TRUVADA (n = 355)
Créatinine sérique (mg/dL) <sup>a</sup>	0,14 (± 0,13)	0,01 (± 0,12)	0,09 (± 0,13)	0,14 (± 0,14)	0,01 (± 0,12)	0,09 (± 0,15)
DFGe selon la méthode de Cockcroft-Gault (mL/min) <sup>a</sup>	-13,9 (± 14,9)	-1,6 (± 16,5)	-9,3 (± 15,8)	-14,0 (± 16,6)	-1,9 (± 17,9)	-9,8 (± 19,4)
Patients présentant des élevations de la créatinine sérique (tous grades confondus) (%)	7	1	4	12	2	6

a Modification moyenne ± ÉT

**Emtricitabine et ténofovir DF :** Outre les anomalies biochimiques de grades 3 et 4 décrites pour STRIBILD (Tableau 3), on a également noté des anomalies biochimiques de grades 3 et 4 de l'ALT (> 215 U/L chez les hommes et > 170 U/L chez les femmes), des élévations des taux de bilirubine de grades 3 et 4 (> 2,5 x LSN), du glucose sérique (< 40 ou > 250 mg/dL), de la phosphatase alcaline (> 550 U/L), des neutrophiles (< 750/mm<sup>3</sup>), du cholestérol à jeun (> 240 mg/dL) et du glucose urinaire (≥ 3+) chez 3 % et moins de patients traités avec de l'emtricitabine ou du ténofovir DF en association avec d'autres antirétroviraux au cours d'autres essais cliniques. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter les monographies de produit respectives.

**Lipides sériques :** Lors des essais cliniques portant sur le STRIBILD, un pourcentage comparable de patients recevant STRIBILD, ATRIPLA et ATV + RTV + TRUVADA ont reçu des agents réducteurs de lipides au départ (11 %, 11 % et 12 %, respectivement). Tout en recevant le médicament à l'étude jusqu'à la semaine 144, une proportion supplémentaire de 11 % de patients recevant STRIBILD ont commencé à recevoir des agents réducteurs de lipides, comparativement à 13 % des patients recevant ATRIPLA et à 12 % des patients recevant ATV + RTV + TRUVADA.

Pendant 144 semaines d'exposition au médicament à l'étude, des élévations du taux de cholestérol à jeun de grade 3 ou 4 (supérieures à 300 mg par dL) ont été signalées chez 1,8 % des patients recevant STRIBILD, comparativement à 3 % des patients recevant ATRIPLA et à moins de 1 % des patients recevant ATV + RTV + TRUVADA. De plus, des élévations du taux de triglycérides à jeun de grade 3 ou 4 (supérieures à 750 mg par dL) pendant 144 semaines d'exposition au médicament à l'étude ont été signalées chez moins de 1 % des patients recevant STRIBILD, comparativement à 2 % chez les patients recevant ATRIPLA et à 2 % chez les patients recevant ATV + RTV + TRUVADA.

Les variations par rapport aux valeurs initiales pour le cholestérol total, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL et les triglycérides se retrouvent au Tableau 5.

**Tableau 5. Valeurs lipidiques, variation moyenne par rapport aux valeurs initiales signalées pour les patients recevant STRIBILD ou les groupes de comparaison lors des études 102 et 103 (analyses aux semaines 48 et 144)**

	STRIBILD n = 701			ATRIPLA n = 352			Atazanavir + RTV + TRUVADA n = 355		
	Valeur initiale	Semaine 48	Semaine 144	Valeur initiale	Semaine 48	Semaine 144	Valeur initiale	Semaine 48	Semaine 144
	mg/dL	Variation par rapport aux valeurs initiales <sup>a</sup> (mg/dL)	Variation par rapport aux valeurs initiales <sup>a</sup> (mg/dL)	mg/dL	Variation par rapport aux valeurs initiales <sup>a</sup> (mg/dL)	Variation par rapport aux valeurs initiales <sup>a</sup> (mg/dL)	mg/dL	Variation par rapport aux valeurs initiales <sup>a</sup> (mg/dL)	Variation par rapport aux valeurs initiales <sup>a</sup> (mg/dL)
Cholestérol total (à jeun)	166 [n = 675]	+11 [n = 606]	+17 [n = 535]	161 [n = 343]	+19 [n = 298]	+22 [n = 262]	168 [n = 337]	+9 [n = 287]	+16 [n = 243]
Cholestérol HDL (à jeun)	43 [n = 675]	+6 [n = 605]	+7 [n = 535]	43 [n = 343]	+8 [n = 298]	+9 [n = 262]	42 [n = 335]	+5 [n = 284]	+7 [n = 242]
Cholestérol LDL (à jeun)	100 [n = 675]	+10 [n = 606]	+15 [n = 535]	97 [n = 343]	+17 [n = 298]	+19 [n = 262]	101 [n = 337]	+11 [n = 288]	+18 [n = 242]
Triglycérides (à jeun)	122 [n = 675]	+13 [n = 606]	+12 [n = 535]	121 [n = 343]	+13 [n = 298]	+5 [n = 262]	132 [n = 337]	+29 [n = 287]	+22 [n = 242]

a La variation par rapport aux valeurs initiales à la semaine 48 (ou semaine 144) correspond à la moyenne des variations pour tous les patients par rapport aux valeurs initiales et aux valeurs à la semaine 48 (ou semaine 144).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Outre les effets indésirables signalés lors des études cliniques, les effets indésirables possibles suivants ont été signalés lors de l'utilisation post-AMM (autorisation de mise sur le marché) de l'emtricitabine ou du ténofovir DF. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence. Ces événements sont considérés comme des effets indésirables possibles en raison de la combinaison de leur gravité, du nombre de cas signalés ou du rapport de cause à effet possible avec le traitement.

#### **Emtricitabine :**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'une pharmacovigilance post-commercialisation sans égard à la causalité; certains des événements proviennent d'un unique signalement.

<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Pancréatite
<i>Troubles généraux et troubles au niveau du site d'administration :</i>	Pyrexie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Acidose lactique

#### **Ténofovir DF :**

<i>Troubles du système immunitaire :</i>	Réaction allergique (y compris l'œdème de Quincke)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	Dyspnée
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Pancréatite augmentation de l'amylase, douleur abdominale
<i>Troubles des systèmes hémiq ue et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	Stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes hépatiques (généralement AST, ALT, GGT)
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :</i>	Éruption cutanée
<i>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :</i>	Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs aux os et contribuant peu fréquemment aux fractures), faiblesse musculaire, myopathie

*Troubles rénaux et urinaires :*

Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie proximale rénale, néphrite interstitielle (y compris des cas graves), diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, élévation de la créatinine, protéinurie, polyurie

*Troubles généraux et troubles du site d'administration :*

Asthénie

Les effets indésirables suivants, énumérés dans les sous-titres des systèmes et appareils de l'organisme ci-dessus, semblent parfois concomitants avec la tubulopathie proximale rénale : la rhabdomyolyse, l'ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et contribuant rarement aux fractures), l'hypokaliémie, la faiblesse musculaire, la myopathie, l'hypophosphatémie.

Trois cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés au cours de la pharmacovigilance post-commercialisation chez des patients suivant un traitement concomitant par AINS, pour lesquels on ne peut exclure un lien avec le ténofovir DF.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses graves**

Le cobicistat, un composant de STRIBILD, est un puissant inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A) et un substrat du CYP3A. En conséquence, l'administration concomitante de STRIBILD avec des médicaments essentiellement métabolisés par le CYP3A peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de tels médicaments qui risque de provoquer des événements indésirables graves et/ou constituant un danger de mort. L'elvitégravir, un composant de STRIBILD, est métabolisé par le CYP3A. Les médicaments qui sont des inducteurs de l'activité du CYP3A peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, ce qui peut causer une perte d'effet thérapeutique de STRIBILD et le développement d'une résistance (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 6 – Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives**).

### **Interactions médicament-médicament**

**STRIBILD est indiqué pour être utilisé seul en tant que traitement complet pour l'infection par le VIH-1. Par conséquent, STRIBILD ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Les renseignements complets concernant les interactions médicamenteuses potentielles avec les autres antirétroviraux ne sont pas fournis (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).**

Les interactions médicamenteuses décrites au Tableau 6 sont fondées sur des études portant sur STRIBILD ou les composants de STRIBILD (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine ou ténofovir DF) en tant qu'agents individuels ou comme interactions médicamenteuses potentielles. Le tableau comprend les interactions potentielles cliniquement pertinentes, sans toutefois être complet.

### **Potentiel d'interactions de STRIBILD avec d'autres médicaments**

Le cobicistat, un composant de STRIBILD, est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 (CYP3A) et du CYP2D6. Les transporteurs inhibés par le cobicistat incluent la glycoprotéine P (P-gp), la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3. En conséquence, l'administration concomitante de STRIBILD avec des médicaments essentiellement métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6, ou qui sont des substrats de la P-gp, BCRP, OATP1B1, ou OATP1B3 peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de tels médicaments (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'elvitégravir est un inducteur modéré du CYP2C9 et peut provoquer des diminutions des concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C9.

## **Interactions potentielles d'autres médicaments avec un ou plusieurs composants de STRIBILD**

L'elvitégravir et le cobicistat, des composants de STRIBILD, sont métabolisés par le CYP3A. Le cobicistat est également métabolisé, dans une moindre mesure, par le CYP2D6. Les médicaments qui sont des inducteurs de l'activité du CYP3A augmentent habituellement la clairance de l'elvitégravir et du cobicistat, provoquant ainsi une diminution des concentrations plasmatiques du cobicistat et, du même coup, de celles de l'elvitégravir, ce qui peut causer une perte d'effet thérapeutique de STRIBILD et le développement d'une résistance (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration concomitante de STRIBILD avec d'autres médicaments qui inhibent le CYP3A est susceptible de diminuer la clairance et d'augmenter les concentrations plasmatiques du cobicistat (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Tableau 6).

### **Médicaments altérant la fonction rénale**

Puisque l'emtricitabine et le ténofovir sont principalement excrétés par les reins, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active, l'administration concomitante de STRIBILD avec des médicaments éliminés par une sécrétion tubulaire active peut éventuellement augmenter les concentrations d'emtricitabine, de ténofovir et/ou des médicaments administrés de façon concomitante. Au nombre des exemples, on peut citer l'acyclovir, l'adéfovir dipivoxil, le cidofovir, le ganciclovir, le valganciclovir et le valganciclovir. Le ténofovir et le cobicistat empruntent des voies de transport distinctes qui ne se chevauchent pas dans les tubules rénaux proximaux. Le ténofovir, en tant qu'anion organique, est un substrat des transporteurs d'anions organiques rénaux, l'OAT1/3 et le MRP4. Le cobicistat n'affecte pas ces transporteurs et on ne s'attend pas à ce qu'il exacerbe la toxicité rénale potentielle du ténofovir.

### **Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives**

Les interactions médicamenteuses décrites sont fondées sur des études portant sur les composants de STRIBILD (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) en tant qu'agents individuels et/ou en association, ou comme interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de survenir avec STRIBILD.

Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles (voir également **CONTRE-INDICATIONS**).

**Tableau 6. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives<sup>a</sup>**

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
<b>Agents réducteurs de l'acide :</b>		
Antiacides	↓ elvitégravir	<p>Les concentrations plasmatiques d'elvitégravir sont inférieures lors de la prise d'antiacides en raison de complexations locales dans le tube digestif et non de changements dans le pH gastrique. On recommande d'espacer l'intervalle entre les administrations de STRIBILD et des antiacides d'au moins deux heures.</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est requis lorsque STRIBILD est associé soit avec des antagonistes du récepteur H<sub>2</sub> soit avec des inhibiteurs de la pompe à protons.</p> <p>Pour tout renseignement sur les agents réducteurs de l'acide (p. ex., les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> ou les inhibiteurs de la pompe à protons), voir <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Médicaments sans interactions d'importance clinique avec STRIBILD.</b></p>
<b>Analeptiques :</b>		
modafinil	↓ elvitégravir ↓ cobicistat	<p>L'administration concomitante du modafinil, un inducteur du CYP3A, peut réduire de manière importante les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, pouvant entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.</p> <p>On devrait envisager l'usage d'analeptiques de remplacement.</p>
<b>Antiarythmiques :</b>		
amiodarone bépridil* digoxine disopyramide flécaïnide lidocaïne systémique mexilétine propafénone quinidine	↑ antiarythmiques	<p>En cas d'administration concomitante avec STRIBILD, les concentrations de ces antiarythmiques peuvent être augmentées. L'administration concomitante de ces agents avec STRIBILD exige des précautions et un suivi clinique.</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
<b>Agents antibactériens :</b>		
clarithromycine télithromycine*	↑ clarithromycine ↑ télithromycine ↑ cobicistat	<p>Lors d'une administration concomitante avec STRIBILD, les concentrations de la clarithromycine et/ou du cobicistat peuvent être modifiées.</p> <p>Aucun ajustement posologique de la clarithromycine n'est requis pour les patients ayant une fonction rénale normale ou présentant une légère insuffisance rénale (CLcr de 60 à 90 mL/min). Un suivi clinique est recommandé pour les patients dont la CLcr est &lt; 90 mL/minute. Pour les patients dont la CLcr est &lt; 60 mL/minute, des agents antibactériens de remplacement doivent être envisagés.</p> <p>Lors d'une administration concomitante avec STRIBILD, les concentrations de télithromycine et/ou de cobicistat peuvent être modifiées. Un suivi clinique est recommandé en cas de d'administration concomitante avec STRIBILD.</p>
<b>Anticoagulants :</b>		
warfarine  Anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban rivaroxaban dabigatran édoxaban	↑ ou ↓ warfarine  ↑ AOD	<p>Lors d'une administration concomitante avec STRIBILD, les concentrations de warfarine peuvent être modifiées. Il est recommandé de faire un suivi du rapport international normalisé ou RIN lors d'une administration concomitante avec STRIBILD.</p> <p>Les AOD sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et transportés par la P-gp. L'administration concomitante de STRIBILD peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, associée à une hausse du risque d'hémorragie.</p> <p>L'administration concomitante de STRIBILD avec un AOD (y compris l'apixaban et le rivaroxaban) affecté simultanément par la P-gp et le CYP3A4 est contre-indiquée.</p> <p>En cas d'administration concomitante avec STRIBILD, il est recommandé de procéder à un suivi clinique ou à un ajustement de la dose lorsqu'un AOD (y compris le dabigatran ou l'édoxaban) est transporté par la P-gp. Consulter la Monographie de produit de l'AOD administré en concomitance.</p>
<b>Anticonvulsivants :</b>		
carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital	↑ carbamazépine ↓ elvitégravir ↓ cobicistat	La carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A, réduit les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, pouvant entraîner une perte d'effet

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
phénytoïne  clonazépam éthosuximide	↑ clonazépam ↑ éthosuximide	thérapeutique et le développement d'une résistance. L'administration concomitante de STRIBILD avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne est contre-indiquée.  L'administration concomitante de l'oxcarbazépine, un inducteur puissant du CYP3A, avec STRIBILD peut réduire de manière importante les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, pouvant entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. L'utilisation d'anticonvulsivants de remplacement doit être envisagée.  En cas d'administration concomitante avec STRIBILD, les concentrations du clonazépam et de l'éthosuximide peuvent être augmentées. Un suivi clinique est recommandé en cas d'administration concomitante avec STRIBILD.
<b>Antidépresseurs :</b>		
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) paroxétine  antidépresseurs tricycliques (ATC) amitriptyline désipramine imipramine nortriptyline bupropion  trazodone	↑ ISRS (sauf la sertraline)  ↑ ATC  ↑ trazodone	En cas d'administration concomitante avec STRIBILD, les concentrations de ces antidépresseurs peuvent être augmentées. Un ajustement précis de la posologie des antidépresseurs et un suivi de la réaction à ces médicaments sont recommandés.
<b>Antifongiques :</b>		
itraconazole kétoconazole voriconazole	↑ antifongiques ↑ cobicistat	Lors d'une administration concomitante avec STRIBILD, les concentrations du kétoconazole, de l'itraconazole ou du cobicistat peuvent être modifiées. Lors d'une administration avec STRIBILD, la dose quotidienne maximale de kétoconazole et d'itraconazole ne devrait pas excéder 200 mg/jour.  En cas d'administration concomitante avec le cobicistat, les concentrations du voriconazole peuvent être augmentées. Un suivi clinique peut être recommandé en cas d'administration concomitante avec STRIBILD.

<b>Classe du médicament concomitant : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>b</sup></b>	<b>Commentaire clinique</b>
<b>Antigoutteux :</b>		
colchicine	↑ colchicine	<p>STRIBILD ne devrait pas être administré de façon concomitante avec la colchicine à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>Traitement des crises de goutte – administration concomitante de colchicine chez les patients recevant STRIBILD :</p> <p>0,6 mg (un comprimé) x une dose, suivie par 0,3 mg (un demi-comprimé) une heure plus tard. Ne pas répéter ce cycle de traitement avant trois jours.</p> <p>Prophylaxie des crises de goutte – administration concomitante de colchicine chez les patients recevant STRIBILD :</p> <p>Si le traitement initial était de 0,6 mg deux fois par jour, il faut ajuster le traitement à 0,3 mg une fois par jour. Si le traitement initial était de 0,6 mg une fois par jour, il faut ajuster le traitement à 0,3 mg une fois tous les deux jours.</p> <p>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale – administration concomitante de colchicine chez les patients recevant STRIBILD :</p> <p>Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg deux fois par jour).</p>
<b>Antimycobactériens :</b>		
Rifabutine rifapentine*	↓ elvitégravir ↓ cobicistat ↑ rifabutine et rifabutine métabolite	<p>L'administration concomitante de rifabutine et rifapentine peut réduire de manière importante les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, pouvant entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.</p> <p>L'administration concomitante de STRIBILD avec la rifabutine ou la rifapentine n'est pas recommandée.</p>
<b>Antipsychotiques :</b>		
quétiapine	↑ quétiapine	<p>STRIBILD ne devrait pas être administré en concomitance avec la quétiapine. En raison de l'inhibition du CYP3A4 par le cobicistat, on s'attend à ce que les concentrations de quétiapine augmentent, ce qui peut entraîner des effets indésirables graves ou constituant un danger de mort. Si l'administration concomitante est nécessaire, un contrôle et une diminution de la dose de quétiapine peuvent être requis.</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
<b>Bêta-bloquants :</b>		
métoprolol timolol	↑ bêta-bloquants	En cas d'administration concomitante avec le cobicistat, les concentrations des bêta-bloquants peuvent être augmentées. Un suivi clinique est recommandé et une réduction de la dose peut être nécessaire lorsque ces agents sont administrés de façon concomitante avec STRIBILD.
<b>Inhibiteurs des canaux calciques :</b>		
amlodipine diltiazem félodipine nicardipine* nifédipine vérapamil	↑ inhibiteurs des canaux calciques	En cas d'administration concomitante avec le cobicistat, les concentrations des inhibiteurs des canaux calciques peuvent être augmentées. L'administration concomitante de ces agents avec STRIBILD exige des précautions et un suivi clinique.
<b>Corticostéroïdes :</b>		
Corticostéroïdes systémiques : dexaméthasone	↓ elvitégravir ↓ cobicistat	L'administration concomitante de la dexaméthasone, un inducteur du CYP3A, peut réduire de manière importante les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, pouvant entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. L'utilisation de corticostéroïdes de remplacement doit être envisagée.
Corticostéroïdes (toutes les voies d'administration, sauf cutanée) : béta-méthasone budésonide dexaméthasone fluticasone mométasone triamcinolone	↑ corticostéroïdes	L'administration concomitante de corticostéroïdes administrés par voie inhalée ou par voie nasale et de STRIBILD n'est pas recommandée, sauf si les bienfaits potentiels que peut retirer le patient l'emportent sur les risques.  L'administration concomitante de STRIBILD et des corticostéroïdes sensibles à l'inhibition de CYP3A peut augmenter le risque de syndrome de Cushing et d'insuffisance surrénalienne qui ont été signalés après la commercialisation de produits contenant du cobicistat.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
<b>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :</b>		
bosentan	↑ bosentan	<p>Administration concomitante de bosentan chez les patients sous STRIBILD : Chez les patients ayant reçu STRIBILD pendant au moins 10 jours, commencer le bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours selon la tolérabilité individuelle.</p> <p>Administration concomitante de STRIBILD chez les patients sous bosentan : Arrêter la prise du bosentan au moins 36 heures avant de commencer à prendre STRIBILD. Après avoir commencé STRIBILD depuis au moins 10 jours, reprendre le bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours selon la tolérabilité individuelle.</p>
<b>Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C :</b>		
lédipasvir/sofosbuvir	↑ ténofovir	L'innocuité de concentrations accrues de ténofovir lorsque STRIBILD est administré en concomitance avec HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) n'a pas été établie. L'administration concomitante n'est pas recommandée (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir	↑ ténofovir	Il a été démontré que l'administration concomitante de STRIBILD avec EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) entraîne une augmentation de l'exposition au ténofovir. Les patients recevant le STRIBILD en concomitance avec EPCLUSA ou VOSEVI doivent être surveillés afin de déceler les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :</b>		
atorvastatine rosuvastatine	↑ inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	<p>En cas d'administration concomitante avec l'elvitégravir et le cobicistat, les concentrations de l'atorvastatine augmentent. Commencer par la dose d'atorvastatine la plus faible et augmenter la dose avec prudence tout en effectuant un suivi de l'innocuité (p. ex., myopathie). Ne pas dépasser une dose de 20 mg par jour d'atorvastatine.</p> <p>En cas d'administration concomitante avec l'elvitégravir et le cobicistat, les concentrations de la rosuvastatine peuvent être augmentées temporairement. Lorsque la rosuvastatine est administrée en association avec STRIBILD, il n'est pas nécessaire de faire un ajustement posologique.</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
<b>Contraceptifs hormonaux :</b>		
drospirénone/éthinyloestradiol <sup>#</sup> norgestimate/éthinyloestradiol <sup>#</sup>	↑ drospirénone ↑ norgestimate ↓ éthinyloestradiol	<p>Les concentrations de drospirénone peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de produits contenant du cobicistat. Un suivi clinique est recommandé en raison du risque d'hypercalcémie.</p> <p>L'administration concomitante de STRIBILD avec un contraceptif hormonal oral contenant du norgestimate ou de l'éthinyloestradiol a provoqué une diminution des concentrations plasmatiques de l'éthinyloestradiol et une augmentation de celles du norgestimate.</p> <p>Les effets des augmentations de la concentration du composant progestationnel norgestimate ne sont pas complètement connus et peuvent comprendre une augmentation du risque de résistance à l'insuline, une dyslipidémie, de l'acné et une thrombose veineuse. Les risques potentiels inconnus et les avantages associés à l'administration concomitante du norgestimate/éthinyloestradiol avec STRIBILD devraient être pris en considération, particulièrement chez les femmes qui présentent des facteurs de risque pour ces événements.</p> <p>L'administration concomitante de STRIBILD avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que la drospirénone ou le norgestimate ou avec d'autres contraceptifs hormonaux (p. ex., des timbres contraceptifs, des anneaux vaginaux contraceptifs) n'ont pas fait l'objet d'études; par conséquent, l'utilisation de méthodes contraceptives non hormonales de remplacement doit être envisagée.</p>
<b>Immunosuppresseurs :</b>		
cyclosporine rapamycine* sirolimus tacrolimus	↑ immunosuppresseurs	En cas d'administration concomitante avec STRIBILD, les concentrations de ces agents immunosuppresseurs peuvent être augmentées. Un suivi thérapeutique est recommandé en cas d'administration concomitante avec STRIBILD.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
<b>Analgésiques narcotiques :</b>		
méthadone	⇔ R-méthadone ⇔ S-méthadone	L'administration concomitante avec l'elvitégravir et le cobicistat n'a aucun effet sur les expositions à la méthadone. Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est requise lors d'une administration concomitante avec STRIBILD.
buprénorphine/naloxone	↑ buprénorphine ↑ norbuprénorphine ↓ naloxone	Les concentrations de la buprénorphine et de la norbuprénorphine sont légèrement augmentées et les concentrations du naloxone sont légèrement diminuées lors d'une administration concomitante avec l'elvitégravir et le cobicistat, sans modification de la pharmacodynamie des opioïdes. Par conséquent, les changements de concentrations observés ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique et aucun ajustement de la posologie de la buprénorphine ou du naloxone n'est requis lors de l'administration concomitante avec STRIBILD.
<b>Neuroleptiques :</b>		
perphénazine rispéridone thioridazine*	↑ neuroleptiques	L'administration concomitante avec STRIBILD peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Envisager la possibilité de réduire les doses du neuroleptique lors d'une administration concomitante avec STRIBILD.
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5) :</b>		
sildénafil tadalafil vardénafil	↑ inhibiteurs de la PDE-5	Les inhibiteurs de la PDE-5 sont principalement métabolisés par le CYP3A. Une administration concomitante avec STRIBILD peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil, du tadalafil et du vardénafil, pouvant causer de graves réactions indésirables imputables aux inhibiteurs de la PDE-5.  L'administration concomitante de STRIBILD avec le sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée alors que l'administration concomitante de STRIBILD avec le tadalafil n'est pas recommandée.  Pour le traitement de la dysfonction érectile, on recommande l'administration concomitante avec STRIBILD d'une seule dose ne dépassant pas 25 mg en 48 heures pour le sildénafil, ou ne dépassant pas 10 mg en 72 heures pour le tadalafil. Le vardénafil doit pas être administré de façon concomitante avec STRIBILD.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
<b>Sédatifs et hypnotiques :</b>		
buspirone clorazépate diazépam estazolam* flurazépam zolpidem*	↑ sédatifs et hypnotiques	L'administration concomitante avec STRIBILD peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Il peut être nécessaire de réduire la posologie et un suivi des concentrations est recommandé.

CLcr = clairance de la créatinine; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA; RIN = rapport international normalisé;

PDE-5 = phosphodiesterase-5; ISRS = inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine

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

b ↑ = Augmentation, ↓ = Diminution

\* Non commercialisé au Canada.

# Indique qu'une étude sur les interactions médicament-médicament a été menée.

### Médicaments sans interactions d'importance clinique avec STRIBILD :

Les études sur les interactions médicamenteuses réalisées avec les composants de STRIBILD n'ont pas permis d'observer d'interaction médicamenteuse cliniquement importante, ni de les prévoir, entre les composants de STRIBILD et les médicaments suivants : entécavir, famciclovir, famotidine, R/S-méthadone, oméprazole, la sertraline et ribavirine.

### Évaluation des interactions médicamenteuses

Les études portant sur les interactions médicamenteuses décrites ont été réalisées avec STRIBILD, l'elvitégravir (administré de façon concomitante avec le cobicistat ou le ritonavir), l'emtricitabine ou le ténofovir DF.

Comme STRIBILD est indiqué pour être utilisé seul en tant que traitement complet pour l'infection par le VIH-1, il ne doit pas être administré avec d'autres antirétroviraux et les renseignements sur les interactions médicamenteuses avec d'autres agents antirétroviraux ne sont donc pas fournis (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Elvitégravir** : L'elvitégravir est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A, et les médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A peuvent donc influencer sur l'exposition à l'elvitégravir. L'administration concomitante de STRIBILD avec des médicaments qui exercent un effet inducteur sur le CYP3A peut provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et réduire l'effet thérapeutique de STRIBILD (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les effets des médicaments administrés de façon concomitante sur l'exposition à l'elvitégravir sont présentés au Tableau 7a et au Tableau 7b. Les effets des composants individuels de STRIBILD sur l'exposition aux médicaments administrés de façon concomitante sont présentés au Tableau 8.

**Tableau 7a. Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir potentialisé par le ritonavir en présence du médicament administré de façon concomitante<sup>a</sup>**

Médicament administré de façon concomitante	Posologie du médicament administré de façon concomitante (mg)	Posologie de l'elvitégravir (mg)	Posologie du potentialisateur ritonavir (mg)	n	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir (IC de 90 %)		
					C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
antiacides	Dose unique de 20 mL donnée 4 heures avant l'elvitégravir	50, en une seule dose	100, en une seule dose	10	↓5 (↓16 à ↑7)	↓4 (↓12 à ↑4)	↑4 (↓7 à ↑17)
	Dose unique de 20 mL donnée 4 heures après l'elvitégravir			8	↓2 (↓12 à ↑10)	↓2 (↓9 à ↑6)	0 (↓10 à ↑11)
	Dose unique de 20 mL donnée 2 heures avant l'elvitégravir			10	↓18 (↓26 à ↓9)	↓15 (↓21 à ↓9)	↓10 (↓18 à ↓1)
	Dose unique de 20 mL donnée 2 heures après l'elvitégravir			11	↓21 (↓29 à ↓12)	↓20 (↓25 à ↓14)	↓20 (↓27 à ↓11)
	Dose unique de 20 mL administrée simultanément avec l'elvitégravir	50, en une seule dose	100, en une seule dose	13	↓47 (↓53 à ↓40)	↓45 (↓50 à ↓40)	↓41 (↓48 à ↓33)
kétoconazole	200 deux fois par jour	150 une fois par jour	100 une fois par jour	18	↑17 (↑4 à ↑33)	↑48 (↑36 à ↑62)	↑67 (↑48 à ↑88)
oméprazole	40 une fois par jour donné 2 heures avant l'elvitégravir	50 une fois par jour	100 une fois par jour	9	↓7 (↓17 à ↑4)	↓1 (↓9 à ↑7)	↓6 (↓15 à ↑4)

↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; S. O. = Sans objet

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

**Tableau 7b. Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat en présence du médicament administré de façon concomitante<sup>a</sup>**

Médicament administré de façon concomitante	Posologie du médicament administré de façon concomitante (mg)	Posologie de l'elvitégravir (mg)	Posologie du potentialisateur cobicistat	n	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir (IC de 90 %)		
					C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
atorvastatine <sup>b</sup>	10, en une seule dose	150 une fois par jour	150 une fois par jour	16	↓9 (↓15 à ↓2)	↓8 (↓13 à ↓2)	↓12 (↓19 to ↓4)
carbamazépine	200 deux fois par jour	150 une fois par jour	150 une fois par jour	12	↓45 (↓51 à ↓39)	↓69 (↓72 à ↓67)	↓97 (↓98 à ↓96)
famotidine	40 une fois par jour donné 12 heures après l'elvitégravir	150 une fois par jour	150 une fois par jour	10	↑2 (↓11 à ↑17)	↑3 (↓5 à ↑13)	↑18 (↑5 à ↑32)
	40 une fois par jour donné en même temps que l'elvitégravir			16	0 (↓8 à ↑10)	↑3 (↓2 à ↑8)	↑7 (↓2 à ↑17)
lédipasvir/sofosbuvir <sup>c</sup>	90/400 une fois par jour	150 une fois par jour	150 une fois par jour	29	↓12 (↓18 à ↓5)	↑2 (↓5 à ↑9)	↑36 (↑23 à ↑49)
sofosbuvir/velpatasvir <sup>d,e,f</sup>	400/100 mg une fois par jour	150 une fois par jour	150 une fois par jour	24	↓7 (↓14 à 0)	↓7 (↓13 à ↓1)	↓3 (↓9 à ↑4)
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir	400/100/100 + 100 voxilaprèvir <sup>g</sup> une fois par jour	150 une fois par jour <sup>b</sup>	150 une fois par jour <sup>b</sup>	29	↓21 (↓25 à ↓15)	↓6 (↓12 à 0)	↑32 (↑17 à ↑49)

Médicament administré de façon concomitante	Posologie du médicament administré de façon concomitante (mg)	Posologie de l'elvitégravir (mg)	Posologie du potentialisateur cobicistat	n	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir (IC de 90 %)		
					C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
oméprazole	20 une fois par jour donné 2 heures avant l'elvitégravir	50 une fois par jour	150 une fois par jour	11	↑16 (↑4 à ↑30)	↑10 (↑2 à ↑19)	↑13 (↓4 à ↑34)
	20 une fois par jour donné 12 heures après l'elvitégravir	150 une fois par jour	150 une fois par jour	11	↑3 (↓8 à ↑15)	↑5 (↓7 à ↑18)	↑10 (↓8 à ↑32)
rifabutine	150 une fois tous les deux jours	150 une fois par jour	150 une fois par jour	12	↓9 (↓16 à ↓1)	↓21 (↓26 à ↓15)	↓67 (↓73 à ↓60)
rosuvastatine	10, en une seule dose	150 une fois par jour	150 une fois par jour	10	↓6 (↓17 à ↑7)	↑2 (↓9 à ↑14)	↓2 (↓17 à ↑16)
sertraline <sup>b</sup>	50, en une seule dose	150 une fois par jour	150 une fois par jour	19	↓12 (↓18 à ↓7)	↓6 (↓11 à ↓2)	↓1 (↓7 à ↑5)

↑ = Augmentation; ↓ = Diminution

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

b Étude réalisée avec GENVOYA.

c Les pourcentages de variation des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat (IC de 90 %) étaient de ↑25 (de ↑18 à ↑32) pour la C<sub>max</sub>, de ↑59 (de ↑49 à ↑70) pour l'ASC et de ↑325 (de ↑247 à ↑422) pour la C<sub>min</sub>.

d Le pourcentage de variation des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat (IC de 90 %) était de ↑11 (↑6 à ↑17) pour la C<sub>max</sub>, de ↑23 (↑17 à ↑29) pour l'ASC et de ↑71 (↑54 à ↑90) pour la C<sub>min</sub>.

e Les pourcentages de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir (IC de 90 %) étaient de ↑36 (de ↑25 à ↑47) pour la C<sub>max</sub>, de ↑35 (de ↑29 à ↑42) pour l'ASC et de ↑45 (de ↑39 à ↑51) pour la C<sub>min</sub>.

f Étude réalisée avec STRIBILD.

g Étude menée sur 100 mg de voxilaprèvir supplémentaires pour obtenir les expositions au voxilaprèvir espérées chez les patients infectés par le VHC.

Dans les études sur les interactions médicamenteuses réalisées sur l'elvitégravir, ni la famotidine, ni la méthadone (R/S-méthadone), ni l'oméprazole n'avaient d'effet d'importance clinique sur la C<sub>max</sub>, l'ASC ou la C<sub>min</sub> de l'elvitégravir.

**Tableau 8. Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré de façon concomitante en présence des composants individuels de STRIBILD<sup>a</sup>**

Médicament administré de façon concomitante	Posologie du médicament administré de façon concomitante (mg)	Posologie de l'elvitégravir (mg)	Posologie de potentialiseur cobicistat	n	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré (IC de 90 %)		
					C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
atorvastatine <sup>b</sup>	10, en une seule dose	150 une fois par jour	150 une fois par jour	16	↑132 (↑91 à ↑182)	↑160 (↑131 à ↑193)	NC
buprénorphine	16 à 24 une fois par jour	150 une fois par jour	150 une fois par jour	17	↑12 (↓2 à ↑27)	↑35 (↑18 à ↑55)	↑66 (↑43 à ↑93)
norbuprénorphine					↑24 (↑3 à ↑49)	↑42 (↑22 à ↑67)	↑57 (↑31 à ↑88)
naloxone	4 à 6 une fois par jour	150 une fois par jour	150 une fois par jour	17	↓28 (↓39 à ↓15)	↓28 (↓41 à ↓13)	S. O.
carbamazépine	200 deux fois par jour	150 une fois par jour	150 une fois par jour	12	↑40 (↑32 à ↑49)	↑43 (↑36 à ↑52)	↑51 (↑41 à ↑62)
carbamazépine-10, 11-époxyde					↓27 (↓30 à ↓22)	↓35 (↓37 à ↓34)	↓41 (↓43 à ↓39)
R-méthadone	80 à 120 par jour	150 une fois par jour	150 une fois par jour	11	↑1 (↓9 à ↑13)	↑7 (↓4 à ↑19)	↑10 (↓5 à ↑28)
S-méthadone					↓4 (↓13 à ↑6)	0 (↓11 à ↑12)	↑2 (↓11 à ↑17)
digoxine	0,5, en une seule dose	S. O.	150 une fois par jour	22	↑41 (↑29 à ↑55)	↑8 (0 à ↑17)	NC
lédipasvir	90/400 une fois par jour	150 une fois par jour	150 une fois par jour	29	↑63 (↑51 à ↑75)	↑78 (↑64 à ↑94)	↑91 (↑76 à ↑108)
sofosbuvir					↑33 (↑14 à ↑56)	↑36 (↑21 à ↑52)	S. O.
GS-331007 <sup>c</sup>					↑33 (↑22 à ↑44)	↑44 (↑41 à ↑48)	↑53 (↑47 à ↑59)
sofosbuvir	400/100 mg une fois par jour	150 une fois par jour <sup>d</sup>	150 une fois par jour <sup>d</sup>	24	↑1 (↓15 à ↑19)	↑24 (↑13 à ↑37)	SO
GS-331007 <sup>c</sup>					↑13 (↑7 à ↑18)	↑35 (↑30 à ↑40)	↑45 (↑38 à ↑52)
velpatasvir					↑5 (↓7 à ↑19)	↑19 (↑7 à ↑34)	↑37 (↑22 à ↑54)
sofosbuvir	400/100/100 + 100 voxilaprèvir <sup>f</sup>	150 une fois par jour <sup>b</sup>	150 une fois par jour <sup>b</sup>	29	↑27 (↑9 à ↑48)	↑22 (↑12 à ↑32)	NC

GS-331007 <sup>c</sup>	une fois par jour				↑28 (↑25 à ↑32)	↑43 (↑39 à ↑47)	NC
velpatasvir					↓4 (↓11 à ↑4)	↑16 (↑6 à ↑27)	↑46 (↑30 à ↑64)
voxilaprèvir					↑92 (↑63 à ↑126)	↑171 (↑130 à ↑219)	↑350 (↑268 à ↑450)
norgestimate/ éthinyloestradiol	0,180/0,215/0,25 0 norgestimate une fois par jour	150 une fois par jour <sup>d</sup>	150 une fois par jour <sup>d</sup>	13	↑108 (↑100 à ↑117)	↑126 (↑115 à ↑137)	↑167 (↑143 à ↑192)
	0,025 éthinyloestradiol une fois par jour				↓6 (↓14 à ↑4)	↓25 (↓31 à ↓19)	↓44 (↓48 à ↓39)
rifabutine	150 une fois tous les deux jours	150 une fois par jour	150 une fois par jour	12	↑9 (↓2 à ↑20) <sup>e</sup>	↓8 (↓17 à ↑3) <sup>e</sup>	↓6 (↓15 à ↑4) <sup>e</sup>
25-O-désacétyl- rifabutine				12	↑384 (↑309 à ↑474)	↑525 (↑408 à ↑669)	↑394 (↑304 à ↑504)
rosuvastatine	10, en une seule dose	150 une fois par jour	150 une fois par jour	10	↑89 (↑48 à ↑142)	↑38 (↑14 à ↑67)	↑43 (↑8 à ↑89)
sertraline <sup>b</sup>	50, en une seule dose	150 une fois par jour	150 une fois par jour	19	↑14 (↓6 à ↑38)	↓7 (↓23 à ↑13)	S.O.

↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; S. O. = Sans objet; NC = non calculé

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

b Étude réalisée avec GENVOYA.

c Le métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.

d Étude réalisée avec STRIBILD.

e Comparaison basée sur la rifabutine 300 mg une fois par jour.

f Étude menée avec 100 mg de voxilaprèvir supplémentaires pour obtenir des expositions au voxilaprèvir espérées chez les patients infectés par le VHC.

### **Interactions médicament-aliment**

En ce qui concerne les administrations à jeun, l'administration de STRIBILD avec un repas léger (~373 kcal, 20 % de gras) ou d'un repas riche en lipides (~800 kcal, 50 % de gras) a provoqué une augmentation des expositions à l'elvitégravir et au ténofovir. Pour l'elvitégravir, la  $C_{max}$  et l'ASC ont augmenté respectivement de 22 % et de 36 % avec un repas léger et de 56 % et 91 % avec un repas riche en lipides. La  $C_{max}$  et l'ASC du ténofovir ont augmenté respectivement de 20 % et de 25 % avec un repas léger alors que la  $C_{max}$  ne changeait pas et que l'ASC augmentait de 25 % avec un repas riche en lipides. Les expositions au cobicistat n'étaient pas modifiées par un repas léger et, même s'il y avait une faible réduction de 24 % et de 18 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC respectivement avec un repas riche en lipides, aucune différence n'a été observée dans l'augmentation des effets pharmacologiques de l'elvitégravir. Un repas léger ou riche en lipides ne modifiait pas les expositions à l'emtricitabine.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

L'administration concomitante du millepertuis, un inducteur puissant du CYP3A, peut réduire de manière importante les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'elvitégravir, avec pour conséquence possible une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.

L'administration concomitante de STRIBILD avec le millepertuis est contre-indiquée.

### **Interactions médicament-examens de laboratoire**

Les interactions de STRIBILD avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La dose recommandée de STRIBILD est d'un comprimé (comprenant 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) administré par voie orale une fois par jour, avec un repas.

### **Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)**

Il n'existe pas de données permettant de faire des recommandations posologiques pour les patients de plus de 65 ans.

### **Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)**

STRIBILD n'est pas indiqué pour les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

### **Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale**

On ne doit pas commencer un traitement avec STRIBILD chez des patients dont la clairance estimée de la créatinine se situe en dessous de 70 mL/minute. Le traitement avec STRIBILD doit être interrompu si la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 50 mL/minute durant le traitement, puisque l'ajustement de l'intervalle requis pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne peut être obtenu avec un comprimé d'association à doses fixes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique**

Des données limitées sur l'utilisation de STRIBILD chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (stades A et B de la classification de Child-Pugh, respectivement) laissent penser qu'aucun ajustement posologique de STRIBILD n'est nécessaire pour ces patients. STRIBILD n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques**).

### **Dose omise**

Si un patient oublie de prendre une dose de STRIBILD dans les 12 heures du moment où elle est habituellement prise, le patient doit prendre STRIBILD avec un repas aussi rapidement que possible et prendre la dose suivante de STRIBILD à l'heure prévue habituellement.

Si un patient oublie de prendre une dose de STRIBILD pendant plus de 12 heures, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais doit reprendre le schéma posologique habituel.

### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional.

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement de soutien standard doit être administré, au besoin, comprenant la mesure des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse permet d'éliminer à la fois l'emtricitabine et le ténofovir DF (voir les informations présentées ci-dessous).

#### **Elvitégravir :**

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses d'elvitégravir supérieures à la dose thérapeutique. Lors d'une étude, l'elvitégravir potentialisé équivalent à deux fois la dose thérapeutique de 150 mg une fois par jour durant 10 jours a été administré à 42 patients en bonne santé. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. On ignore les effets de doses plus élevées. L'elvitégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques; il est donc peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

#### **Cobicistat :**

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses de cobicistat supérieures à la dose thérapeutique. Lors de deux études, une dose unique de cobicistat de 400 mg a été administrée à un total de 60 patients en bonne santé. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. On ignore les effets de doses plus élevées. Comme le cobicistat est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

#### **Emtricitabine :**

Les traitements d'hémodialyse éliminent environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures qui commence moins de 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine (débit sanguin de 400 mL/minute et débit de dialysat de 600 mL/minute). Toutefois, un seul traitement n'influe pas de manière importante sur la  $C_{max}$  ou l'ASC de l'emtricitabine. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

### **Ténofovir DF :**

Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. Après l'administration d'une dose unique de 300 mg de ténofovir DF, une session d'hémodialyse de quatre heures élimine environ 10 % de la dose de ténofovir administrée.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

STRIBILD est une association d'antiviraux à dose fixe d'elvitégravir (potentialisé par le cobicistat, un stimulant pharmacocinétique), d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.

### **Elvitégravir :**

L'elvitégravir est un inhibiteur de transfert de brins de l'intégrase du VIH-1 (INSTI). L'intégrase est une enzyme codée par le VIH-1 indispensable à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'intégration de l'ADN du VIH-1 dans l'ADN génomique de l'hôte, bloquant ainsi la formation du provirus du VIH-1 et la propagation de l'infection virale.

### **Cobicistat :**

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif, basé sur le mécanisme du cytochrome P450 de la sous-famille des CYP3A (principalement le CYP3A4 et le CYP3A5). L'inhibition du métabolisme médié par le CYP3A par le cobicistat potentialise l'exposition systémique des substrats du CYP3A, comme l'elvitégravir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie est raccourcie par le métabolisme dépendant du CYP3A.

### **Emtricitabine :**

L'emtricitabine est phosphorylée pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate qui inhibe l'activité de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 en faisant compétition au substrat naturel de la désoxycytidine-5'-triphosphate et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant, ce qui cause la terminaison de la chaîne (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

### **Ténofovir DF :**

Le ténofovir DF est hydrolysé et phosphorylé pour former le diphosphate de ténofovir. Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant compétition au substrat naturel de la désoxyadénosine-5'-triphosphate et, après incorporation dans l'ADN, par terminaison de la chaîne d'ADN (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

### Effets sur l'électrocardiogramme :

Les effets du cobicistat sur l'électrocardiogramme ont été établis lors d'une étude portant sur 48 patients adultes en bonne santé. Le cobicistat ne provoquait pas d'allongement de l'intervalle QTcF à des expositions double ou quadruple de la dose thérapeutique recommandée. Aucun allongement de l'intervalle PR n'a été remarqué chez les patients qui prenaient du cobicistat lors de la même étude. La différence de moyenne maximale (95 % supérieure à l'intervalle de confiance) dans le PR par rapport au placebo après une correction par rapport aux valeurs initiales était de 9,5 (12,1) msec pour la dose de 250 mg et de 20,2 (22,8) pour la dose de 400 mg de cobicistat. Comme la dose de 150 mg de cobicistat du comprimé d'une association à doses fixes de STRIBILD est inférieure à la plus faible dose étudiée dans une étude approfondie du QT, il est peu probable que le traitement avec STRIBILD provoque un allongement de l'intervalle PR cliniquement important.

Lors d'une étude approfondie de l'intervalle QT/QTc chez 126 patients en bonne santé, l'elvitégravir potentialisé par le ritonavir à des doses thérapeutiques ou suprathérapeutiques d'environ le double de la dose thérapeutique recommandée, n'avait pas d'effet sur l'intervalle QT/QTc et n'allongeait pas l'intervalle PR.

### Pharmacocinétique

#### Absorption :

À la suite de l'administration de STRIBILD par voie orale avec des aliments à des patients infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 4 heures après la dose pour l'elvitégravir, 3 heures après la dose pour le cobicistat, 3 heures après la dose pour l'emtricitabine et 2 heures pour le ténofovir suivant la rapide conversion du ténofovir DF. La pharmacocinétique de STRIBILD est présentée au Tableau 9.

**Tableau 9. Paramètres pharmacocinétiques de l'exposition à l'elvitégravir, au cobicistat, à l'emtricitabine et au ténofovir après une administration par voie orale de STRIBILD chez des patients infectés par le VIH-1**

Paramètres Moyenne ± ÉT [plage : min:max]	Elvitégravir <sup>a</sup>	Cobicistat <sup>b</sup>	Emtricitabine <sup>b</sup>	Ténofovir <sup>b</sup>
C <sub>max</sub> (microgramme par mL)	1,7 ± 0,4 [0,4:3,7]	1,1 ± 0,4 [0,1:2,1]	1,9 ± 0,5 [0,6:3,6]	0,45 ± 0,2 [0,2:1,2]
ASC <sub>tau</sub> (microgramme•h par mL)	23,0 ± 7,5 [4,4:69,8]	8,3 ± 3,8 [0,5:18,3]	12,7 ± 4,5 [5,2:34,1]	4,4 ± 2,2 [2,1:18,2]
C <sub>rés</sub> (microgramme par mL)	0,45 ± 0,26 <sup>c</sup> [0,05:2,34]	0,05 ± 0,13 [0,01:0,92]	0,14 ± 0,25 [0,04:1,94]	0,10 ± 0,08 [0,04:0,58]

ÉT = écart-type

a De la population faisant l'objet de l'analyse de pharmacocinétique, n = 419

b De l'analyse pharmacocinétique intensive, n = 61-62, excepté C<sub>rés</sub> du cobicistat n = 53

c Fournit un quotient inhibiteur (QI<sub>95</sub>) de ~ 10 (ratio de C<sub>rés</sub> : IC<sub>95</sub> ajusté pour les protéines fixatrices du virus VIH-1 de type sauvage (0,045 µg/mL)

Les expositions plasmatiques de l'elvitégravir ne sont pas linéaires et sont inférieures à la proportion par rapport à la dose, probablement en raison de l'absorption limitée par la solubilité. Les expositions au cobicistat sont non linéaires et supérieures à la proportion par rapport à la dose pour l'intervalle de 50 mg à 400 mg, ce qui concorde avec un inhibiteur basé sur le mécanisme du CYP3A. La pharmacocinétique des doses multiples de l'emtricitabine est proportionnelle à la dose sur l'intervalle posologique de 25 à 200 mg. La pharmacocinétique du ténofovir était proportionnelle à la dose sur l'intervalle posologique de 75 à 600 mg et n'a pas été modifiée par des doses répétées à n'importe quelle posologie.

**Distribution :**

**Elvitégravir :**

L'elvitégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines (98 à 99 %) et cette liaison est indépendante des concentrations de médicament sur l'intervalle de 1 ng/mL à 1,6 µg/mL. Le rapport moyen des concentrations plasma/sang du médicament était de 1,37.

**Cobicistat :**

Le cobicistat est lié aux protéines plasmatiques humaines (97 à 98 %) et le rapport moyen des concentrations plasmatiques de médicament dans le sang était de 2.

**Emtricitabine :**

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 4 % et elle est indépendante de la concentration de médicament sur l'intervalle de 0,02 à 200 microgrammes/mL.

**Ténofovir DF :**

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et elle est indépendante de la concentration de médicament sur l'intervalle de 0,01 à 25 microgrammes/mL.

**Métabolisme :**

**Elvitégravir :**

L'elvitégravir subit principalement le métabolisme oxydatif du CYP3A, et il est par la suite glucuronidé par les enzymes UGT1A1/3.

**Cobicistat :**

Le cobicistat est métabolisé par l'intermédiaire de l'oxydation médiée par le CYP3A (majeure) et le CYP2D6 (mineure) et il n'est pas métabolisé par glucuronidation.

**Emtricitabine et ténofovir :**

L'emtricitabine et le ténofovir ne sont pas métabolisés de manière importante.

**Élimination :**

**Elvitégravir :**

La demi-vie plasmatique terminale médiane de l'elvitégravir suivant l'administration de STRIBILD est approximativement de 12,9 heures. Après l'administration par voie orale d'une seule dose d'elvitégravir [<sup>14</sup>C] potentialisée par le ritonavir, 94,8 % de la dose a été retrouvée dans les fèces, ce qui correspond à l'excrétion hépatobiliaire de l'elvitégravir; 6,7 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines.

**Cobicistat :**

La demi-vie plasmatique terminale médiane du cobicistat suivant l'administration de STRIBILD est approximativement de 3,5 heures. Après l'administration par voie orale d'une seule dose de cobicistat [<sup>14</sup>C] suivant l'administration de multiples doses de cobicistat pendant six jours, 86 % et 8,2 % de la dose administrée ont été respectivement retrouvés dans les fèces et dans les urines.

**Emtricitabine et ténofovir :**

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement excrétés dans les urines, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

**Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** STRIBILD n'est pas recommandé pour une administration pédiatrique. La pharmacocinétique de STRIBILD n'est pas indiquée pour les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

**Gériatrie :** La pharmacocinétique de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir n'a pas été entièrement étudiée chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

**Groupes ethniques :**

**Elvitégravir :** L'analyse démographique de la pharmacocinétique de l'elvitégravir chez les patients infectés par le VIH-1 indiquait que l'origine ethnique n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat.

**Cobicistat :** L'analyse démographique de la pharmacocinétique du cobicistat chez les patients infectés par le VIH-1 indiquait que l'origine ethnique n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au cobicistat.

**Emtricitabine :** Aucune différence pharmacocinétique liée à l'origine ethnique n'a été détectée à la suite de l'administration d'emtricitabine.

**Ténofovir DF :** Les données sur les groupes raciaux et ethniques (à l'exception des patients d'ascendance européenne) étaient insuffisantes pour déterminer de manière adéquate des différences pharmacocinétiques potentielles entre ces populations par suite de l'administration du ténofovir DF.

**Sexe :** Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente et liée au sexe n'a été détectée à la suite de l'administration de l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir DF. Les données pharmacocinétiques étaient insuffisantes lors des essais cliniques pour établir l'effet du sexe sur la pharmacocinétique du cobicistat.

#### **Insuffisance hépatique :**

**Elvitégravir et cobicistat :** Aucune étude approfondie n'a porté sur la pharmacocinétique de STRIBILD chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'elvitégravir et le cobicistat sont principalement métabolisés et éliminés par le foie. Une étude de la pharmacocinétique de l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat a été réalisée sur les patients non infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance hépatique modérée. Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a été observée entre les patients qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (stade B de Child-Pugh) et les patients en bonne santé. Aucun ajustement posologique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les effets d'une insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'ont pas été étudiés.

**Emtricitabine :** La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, l'emtricitabine n'est pas métabolisée de manière importante par les enzymes hépatiques.

**Fumarate de ténofovir disoproxil :** La pharmacocinétique du ténofovir après l'administration d'une dose unique de 300 mg de ténofovir DF a été étudiée chez des patients non infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique modérée à grave. Aucune modification importante de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux patients qui ne l'étaient pas.

#### **Insuffisance rénale :**

**Elvitégravir et cobicistat :** Aucune étude spécifique n'a porté sur la pharmacocinétique de STRIBILD chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une étude de la pharmacocinétique de l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat a été réalisée sur des patients non infectés par le VIH-1 et atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance estimée de la créatinine en dessous de 30 mL/minute) et chez les patients en bonne santé. Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique de l'elvitégravir ou du cobicistat n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance rénale grave et les patients en bonne santé.

**Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil :** La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale

(voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Néphrotoxicité**).

La  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  de l'emtricitabine et du ténofovir ont été augmentées chez les patients qui présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/minute. Étant donné que STRIBILD est une association à doses fixes, il ne doit pas être prescrit pour les patients qui requièrent un ajustement posologique, comme dans les cas d'insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine < 50 mL/minute).

**Co-infection par les virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C :** Des données limitées provenant de l'analyse de pharmacocinétique d'une population (n = 24) indiquaient qu'une infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir potentialisé. La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir DF n'a pas été complètement étudiée chez les patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et/ou C.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à une température de 15 à 30 °C (59 à 86 °F).

- Tenir le contenant bien fermé.
- Distribuer uniquement dans le contenant d'origine.
- Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité 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

STRIBILD est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (qui est l'équivalent de 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, croscarmellose sodique, cellulose d'hydroxypropyle, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. Les comprimés sont recouverts d'une pellicule contenant du carmin d'indigo (FD&C bleu n° 2) sur laque d'aluminium, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune. Les comprimés de STRIBILD sont en forme de capsule, recouverts d'une pellicule de couleur verte et portent les inscriptions « GSI » sur une face et « 1 » sur l'autre face entourée d'un carré (□). Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (gel de silice) et il est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

## **PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

STRIBILD en comprimés est un schéma de comprimé unique contenant de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil. L'elvitégravir est un inhibiteur de transfert de brins de l'intégrase du VIH-1. Le cobicistat est un inhibiteur basé sur le mécanisme des enzymes du cytochrome P450 (CYP) de la famille des CYP3A. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de synthèse de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil (également appelé ténofovir DF), qui est converti *in vivo* en ténofovir, est un analogue du phosphonate nucléotidique (nucléotide) acyclique de l'adénosine 5'-monophosphate.

Les comprimés de STRIBILD sont destinés à l'administration orale. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (qui est l'équivalent de 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, croscarmellose sodique, cellulose d'hydroxypropyle, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. Les comprimés sont recouverts d'une pellicule contenant du carmin d'indigo (FD&C bleu n° 2) sur laque d'aluminium, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

#### **Elvitégravir :**

##### **Substance médicamenteuse**

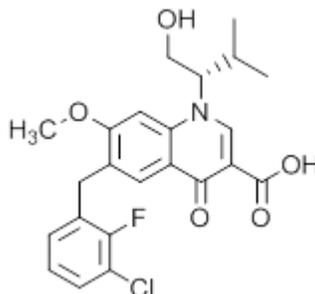
**Nom commun :** elvitégravir (USAN)

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

**Formule empirique :** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>5</sub>

**Poids moléculaire :** 447,9

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :**

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

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

**Cobicistat :**

**Substance médicamenteuse**

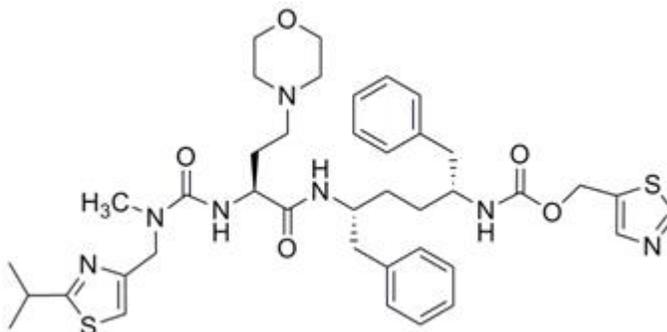
**Nom commun :** cobicistat (USAN)

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

**Formule empirique :** C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

**Poids moléculaire :** 776,0

**Formule développée :**



### Propriétés physicochimiques :

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

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

### Emtricitabine :

#### Substance médicamenteuse

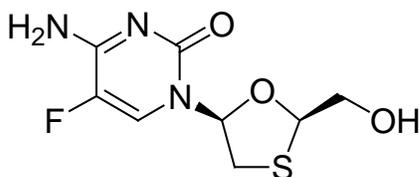
**Nom commun :** emtricitabine (USAN)

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

**Formule empirique :** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

**Poids moléculaire :** 247,24

**Formule développée :**



### Propriétés physicochimiques :

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

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

**Ténofovir DF :**

**Substance médicamenteuse**

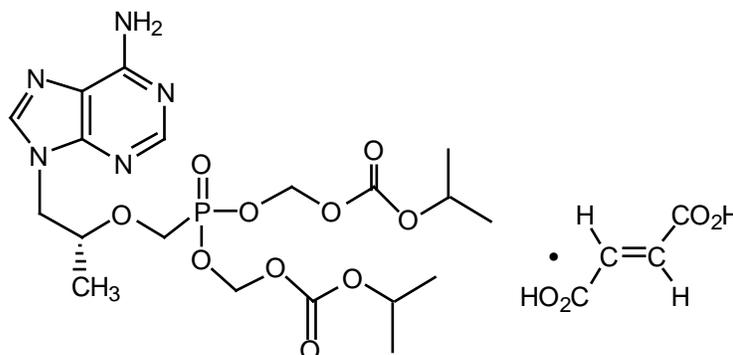
**Nom commun :** fumarate de ténofovir disoproxil (USAN)

**Nom chimique :** 9-[(*R*)-2-[[bis[[isopropoxycarbonyl]oxy]méthoxy]phosphinyl]-méthoxy]propyl]adénine fumarate (1:1)

**Formule empirique :** C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>P • C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**Poids moléculaire :** 635,52

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :**

**Description :** Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

**Solubilité :** La solubilité est de 13,4 mg/mL dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de partage (log P) est de 1,25 et le pKa est de 3,75.

## ESSAIS CLINIQUES

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

#### **Description des études cliniques**

L'efficacité de STRIBILD est fondée sur les analyses de données à 144 semaines provenant de deux études à répartition aléatoire, en double insu et à témoin actif, l'étude GS-US-236-0102 et l'étude GS-US-236-0103, menées chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement (n = 1 408) avec une clairance estimée de la créatinine initiale > 70 mL/minute).

L'efficacité de STRIBILD chez des patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique est fondée sur les analyses de données à 48 semaines provenant de deux études ouvertes et à répartition aléatoire, l'étude GS-US-236-0115 et l'étude GS-US-236-0121. Les patients de toutes les études avaient une clairance estimée de la créatinine > 70 mL/minute au moment de la sélection.

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

Lors de l'étude 102, les patients ont été répartis de façon aléatoire, dans une proportion de 1:1, pour recevoir soit STRIBILD (elvitégravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg; n = 348) une fois par jour, soit ATRIPLA (éfavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg; n = 352) une fois par jour.

Lors de l'étude 103, les patients ont été répartis de façon aléatoire, dans une proportion de 1:1, pour recevoir soit STRIBILD (elvitégravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg; n = 353) une fois par jour, soit ATV + RTV (atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg) + TRUVADA (emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg; n = 355) une fois par jour.

Pour les caractéristiques démographiques et initiales des études 102 et 103, voir le Tableau 10.

**Tableau 10. Caractéristiques démographiques et initiales des patients adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement dans les études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103**

Étude	Posologie, voie d'administration	Caractéristiques démographiques	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
Étude GS-US-236-0102	STRIBILD (elvitégravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg) une fois par jour (groupe de traitement)  ou  ATRIPLA (éfavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg) une fois par jour (groupe de comparaison)	<b>n = 348</b>	<b>n = 352</b>
		<b>Sexe : n ( % )</b> Hommes 307 (88,2) Femmes 41 (11,8)	<b>Sexe : n ( % )</b> Hommes 316 (89,8) Femmes 36 (10,2)
		<b>Âge : médiane (plage)</b> 37,0 (18-63)	<b>Âge : médiane (plage)</b> 38,0 (18-67)
		<b>Groupes ethniques :</b> Blanc – 214 (61,5) Noir/Ascendance africaine – 106 (30,5) Asiatique – 6 (1,7) Autre – 16 (4,6) Amérindien/natif de l'Alaska – 2 (0,6) Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique – 4 (1,1)	<b>Groupes ethniques :</b> Blanc – 227 (64,5) Noir/Ascendance africaine – 91 (25,9) Asiatique – 10 (2,8) Autre – 19 (5,4) Amérindien/natif de l'Alaska – 4 (1,1) Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique – 1 (0,3)
		<b>Indice de masse corporelle initial – kg/m<sup>2</sup></b>	
		25,5 (16,5-53,2)	25,1 (16,5-53,3)
		<b>Caractéristiques de la pathologie initiale</b>	
<b>Concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 log<sub>10</sub> copies/mL</b>			
4,75 (2,64-6,42)	4,78 (3,03-6,54)		

Toutes les données sont présentées sous la forme médiane (plage).

Étude	Posologie, voie d'administration	Caractéristiques démographiques	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
Étude GS-US-236-0103	STRIBILD (elvitégravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg) une fois par jour (groupe de traitement)  ou  ATV + RTV (atazanavir	<b>n = 353</b>	<b>n = 355</b>
		<b>Sexe : n ( % )</b> Hommes 324 (91,8) Femmes 29 (8,2)	<b>Sexe : n ( % )</b> Hommes 316 (89,0) Femmes 39 (11,0)
		<b>Âge : médiane (plage)</b> 37,0 (19-72)	<b>Âge : médiane (plage)</b> 39,0 (19-69)
		<b>Groupes ethniques :</b> Blanc – 250 (70,8) Noir/Ascendance africaine – 72 (20,4)	<b>Groupes ethniques :</b> Blanc – 277 (78,0) Noir/Ascendance africaine – 47 (13,2)
		<b>Pourcentage de patients dont la charge virale &lt; 100 000 copies/mL</b>	
		66,1 %	67,0 %
		<b>Pourcentage de patients dont la charge virale &gt; 100 000 copies/mL</b>	
33,9 %	33,0 %		
<b>Numération lymphocytaire CD4+/µL</b>			
376 (14-1348)	383 (3-1 003)		
<b>Pourcentage de patients dont la numération lymphocytaire CD4+ est ≤ 200 cellules/mm<sup>3</sup></b>			
12,3 %	14,5 %		

Étude	Posologie, voie d'administration	Caractéristiques démographiques	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
	<b>300 mg + ritonavir 100 mg) + TRUVADA (emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg) une fois par jour (groupe de comparaison)</b>	Asiatique – 17 (4,8) Autre – 11 (3,1) Amérindien/natif de l'Alaska – 2 (0,6) Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique –1 (0,3)	Asiatique – 17 (4,8) Autre – 9 (2,5) Amérindien/natif de l'Alaska – 3 (0,9) Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique – 2 (0,6)
		<b>Indice de masse corporelle – kg/m<sup>2</sup></b>	
		24,4 (15,8-53,2)	25,0 (17,8-51,4)
		<b>Caractéristiques de la pathologie initiale</b>	
		<b>Concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 log<sub>10</sub> copies/mL</b>	
		4,88 (1,69-6,58)	4,86 (2,98-6,63)
		<b>Pourcentage de patients dont la charge virale &lt; 100 000 copies/mL</b>	
		57,5 %	60,3 %
		<b>Pourcentage de patients dont la charge virale &gt; 100 000 copies/mL</b>	
		42,5 %	39,7 %
		<b>Numération lymphocytaire CD4+/µL initiale</b>	
		351 (5-1 132)	366 (10-963)
		<b>Pourcentage de patients dont la numération lymphocytaire CD4+ est ≤ 200 cellules/mm<sup>3</sup></b>	
15,3 %	11,0 %		

Toutes les données sont présentées sous la forme médiane (plage).

### Efficacité clinique

Lors de l'étude 102, le taux de succès virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 48 était de 88 % chez les patients traités avec STRIBILD et de 84 % chez les patients traités avec ATRIPLA, respectivement. Lors de l'étude 103, le taux de succès virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 48 était de 90 % chez les patients traités avec STRIBILD et de 87 % chez les patients traités avec ATV + RTV + TRUVADA, respectivement.

Les résultats du traitement sur 144 semaines pour les études 102 et 103 sont présentés au Tableau 11.

**Tableau 11. Résultats virologiques du traitement à répartition aléatoire pour l'étude GS-US-236-102 et l'étude GS-US-236-103 à la semaine 48<sup>a</sup> et à la semaine 144<sup>c</sup>**

	Semaine 48				Semaine 144			
	Étude GS-US-236-0102		Étude GS-US-236-0103		Étude GS-US-236-0102		Étude GS-US-236-0103	
	STRIBILD (n = 348)	ATRIPLA (n = 352)	STRIBILD (n = 353)	ATV + RTV + TRUVADA (n = 355)	STRIBILD (n = 348)	ATRIPLA (n = 352)	STRIBILD (n = 353)	ATV + RTV + TRUVADA (n = 355)
<b>Succès virologique</b> ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	88 %	84 %	90 %	87 %	80 %	75 %	78 %	75 %
Différence entre les traitements	3,6 % (IC de 95 % = -1,6 %; 8,8 %)		3,0 % (IC de 95 % = -1,9 %; 7,8 %)		4,9 % (IC de 95 % = 1,3 %; 11,1 %)		3,1 % (IC de 95 % = -3,2 %; 9,4 %)	
<b>Échec virologique<sup>c</sup></b>	7 %	7 %	5 %	5 %	7 %	10 %	8 %	7 %
<b>Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la semaine 48, 96 ou 144</b>								
Arrêt du médicament à l'étude en raison d'EI ou de décès <sup>d</sup>	3 %	5 %	3 %	5 %	6 %	8 %	6 %	8 %
Arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons et dernier résultat disponible de l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL <sup>e</sup>	2 %	3 %	2 %	3 %	5 %	7 %	8 %	9 %
Données manquantes lors de la fenêtre, mais sur le médicament à l'étude	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %

a La fenêtre de la semaine 48 se situe entre les jours 309 et 378 (inclus).

b La fenêtre de la semaine 144 se situe entre les jours 967 et 1 050 (inclus).

c Inclut les patients dont la charge virale était  $\geq 50$  copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 et de la semaine 144, les patients qui ont arrêté en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, les patients qui ont arrêté pour d'autres raisons qu'un événement indésirable, un décès, ou un manque ou une perte d'efficacité et qui, au moment de l'arrêt, avaient une valeur de charge virale virale  $\geq 50$  copies/mL.

d Inclut les patients qui ont arrêté en raison d'un événement indésirable ou d'un décès, à n'importe quel moment à partir du Jour 1 jusqu'à la fenêtre de temps, si cela ne provoquait aucun résultat virologique sur le traitement durant cette fenêtre particulière.

e Inclut les patients qui ont arrêté pour d'autres raisons qu'un événement indésirable, un décès ou un manque ou une perte d'efficacité, p. ex., retrait du consentement, absence de suivi, etc.

STRIBILD s'est conformé au critère de non-infériorité en atteignant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL comparé ATRIPLA et comparé à ATV + RTV + TRUVADA.

Lors de l'étude 102, à la semaine 48 et à la semaine 144, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4+ a été de 239 et 321 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients traités par STRIBILD, puis de 206 et 300 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients du groupe traité par le médicament de comparaison, respectivement. Lors de l'étude 103, à la semaine 48 et à la semaine 144, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4+ a été de 207 et 280 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients traités par STRIBILD, puis de 211 et 293 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients du groupe traité par le médicament de comparaison, respectivement.

### **Patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique**

Dans l'étude GS-US-236-0115, les patients devaient prendre leur premier ou leur deuxième schéma de traitement sans aucun antécédent d'échec virologique, n'avoir aucune résistance ni antécédent de résistance aux composants antirétroviraux de STRIBILD et présenter une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous inhibiteur de la protéase (IP) potentialisé par le ritonavir pris en association avec TRUVADA pendant au moins 6 mois avant la sélection. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 2:1 pour passer à STRIBILD (groupe STRIBILD, n = 293; patients répartis de façon aléatoire et ayant reçu une dose) ou continuer à prendre leur schéma de traitement antirétroviral initial pendant 48 semaines (groupe IP + RTV + TRUVADA, n = 140; patients répartis de façon aléatoire et ayant reçu une dose).

Dans l'étude GS-US-236-0121, les patients devaient prendre leur premier ou leur deuxième schéma de traitement sans aucun antécédent d'échec virologique, n'avoir aucune résistance ni antécédent de résistance aux composants antirétroviraux de STRIBILD et présenter une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous INNTI pris en association avec TRUVADA pendant au moins 6 mois avant la sélection. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 2:1 pour passer à STRIBILD (groupe STRIBILD, n = 291; patients répartis de façon aléatoire et ayant reçu une dose) ou continuer à prendre leur schéma de traitement antirétroviral initial pendant 48 semaines (groupe INNTI + TRUVADA, n = 143; patients répartis de façon aléatoire et ayant reçu une dose).

Pour les caractéristiques démographiques et initiales des études 115 et 121, voir le Tableau 12.

**Tableau 12. Caractéristiques démographiques et initiales de patients adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique sans aucun antécédent d'échec virologique dans les études GS-US-236-0115 et GS-US-236-0121**

Étude	Posologie, voie d'administration	Caractéristiques démographiques	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
Étude GS-US-236-0115	STRIBILD (elvitégravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir DF 300 mg) une fois par jour (groupe de traitement)  ou  Groupe IP + RTV + TRUVADA (groupe de comparaison)	<b>n = 293</b>	<b>n = 140</b>
		<b>Sexe : n (%)</b> Hommes 250 (85,3) Femmes 43 (14,7)	<b>Sexe : n (%)</b> Hommes 121 (86,4) Femmes 19 (13,6)
		<b>Âge : médiane (plage)</b> 41,0 (22-76)	<b>Âge : médiane (plage)</b> 40,0 (21-62)
		<b>Groupes ethniques :</b> Blanc – 234 (79,9) Noir/Ascendance africaine – 43 (14,7) Asiatique – 7 (2,4) Autre – 5 (1,7) Amérindien/natif de l'Alaska – 2 (0,7) Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique – 0 (0,0)	<b>Groupes ethniques :</b> Blanc – 113 (80,7) Noir/Ascendance africaine – 20 (14,3) Asiatique – 2 (1,4) Autre – 2 (1,4) Amérindien/natif de l'Alaska – 1 (0,7) Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique – 0 (0,0)
		<b>Indice de masse corporelle initial – kg/m<sup>2</sup></b>	
		25,6 (17,4-56,5)	25,3 (18,6-38,4)
		<b>Caractéristiques de la pathologie initiale</b>	
		<b>Numération lymphocytaire CD4+/mm<sup>3</sup></b>	
		610 cellules/mm <sup>3</sup> (74-1 919)	
		<b>ARN plasmatique du VIH-1 ≤ 200 copies/mL</b>	
		293	135
		<b>Numération lymphocytaire CD4/μL</b>	
		564 (74-1 919)	585 (106-1 533)
<b>Pourcentage de patients dont la numération lymphocytaire CD4 est ≤ 200/μL</b>			
3,1 %	4,3 %		

Étude	Posologie, voie d'administration	Caractéristiques démographiques	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
Étude GS-US-236-0121	<p><b>Groupe STRIBILD; patients répartis de façon aléatoire et ayant reçu des doses ou qui continuent à prendre leur schéma de traitement antirétroviral initial pendant 48 semaines (groupe de traitement)</b></p> <p><b>ou</b></p> <p><b>Groupe INNTI +TRUVADA; patients répartis de façon aléatoire et ayant reçu des doses (groupe de comparaison)</b></p>	<b>n = 291</b>	<b>n = 143</b>
		<b>Sexe : n ( %)</b> Hommes 268 (92,1) Femmes 23 (7,9)	<b>Sexe : n ( %)</b> Hommes 134 (94,7) Femmes 9 (6,3)
		<b>Âge : médiane (plage)</b> 43,0 (20-70)	<b>Âge : médiane (plage)</b> 39,0 (22-64)
		<b>Groupes ethniques :</b> Blanc – 231 (79,4) Noir/Ascendance africaine – 49 (16,8) Asiatique – 4 (1,4) Autre – 4 (1,4) Amérindien/natif de l'Alaska – 2 (0,7) Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique – 1 (0,3)	<b>Groupes ethniques :</b> Blanc – 109 (76,2) Noir/Ascendance africaine – 23 (16,1) Asiatique – 9 (6,3) Autre – 2 (1,4) Amérindien/natif de l'Alaska – 0 (0,0) Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique – 0 (0,0)
		<b>Indice de masse corporelle initial – kg/m<sup>2</sup></b>	
		25,6 (15,6-41,0)	24,7 (18,4-51,6)
		<b>Caractéristiques de la pathologie initiale</b>	
		<b>Numération lymphocytaire CD4+ initiale/mm<sup>3</sup></b>	
		588 cellules/mm <sup>3</sup> (100-1 614)	
		<b>Concentration plasmatique initiale de l'ARN du VIH-1 (plage) ≤ 200 copies/mL</b>	
		289	143
		<b>Numération lymphocytaire CD4 initiale/μL (plage)</b>	
		561 (100-1 614)	562 (181-1 286)
<b>Pourcentage de patients dont la numération lymphocytaire CD4 est ≤ 200/μL</b>			
1,4	0,7		

Toutes les données sont présentées sous la forme médiane (plage).

Les résultats virologiques de l'étude GS-US-236-0115 et de l'étude GS-US-236-0121 sont présentés au Tableau 13. Cinq patients traités ont été exclus de l'analyse de l'efficacité et n'ont pas été inclus dans le Tableau 12. Dans l'étude GS-US-236-0115, trois patients sous STRIBILD présentaient une résistance documentée interdite par le protocole et un patient sous IP + RTV + TRUVADA ne prenait pas de traitement à base d'inhibiteur de protéase au moment de la sélection. Dans l'étude GS-US-236-0121, un patient sous STRIBILD présentait une résistance documentée interdite par le protocole.

**Tableau 13. Résultats virologiques du traitement à répartition aléatoire pour les études GS-US-236-0115 et GS-US-236-0121 à la semaine 48**

	Étude GS-US-236-0115 <sup>a</sup>		Étude GS-US-236-0121 <sup>a</sup>	
	STRIBILD (n = 290)	IP + RTV + TRUVADA (n = 139)	STRIBILD (n = 290)	INNTI + TRUVADA (n = 143)
Succès virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	94 %	87 %	93 %	88 %
Différence entre les traitements	6,7 % (IC de 95 %, 0,4 %; 13,7 %)		5,3 % (IC de 95 %, -0,5 %; 12,0 %)	
Échec virologique <sup>b</sup>	1 %	1 %	1 %	1 %
Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la semaine 48	6 %	12 %	6 %	11 %
Arrêt du médicament à l'étude en raison d'un EI ou d'un décès <sup>c</sup>	2 %	1 %	2 %	1 %
Arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons et dernier résultat disponible d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL <sup>d</sup>	4 %	10 %	4 %	9 %
Données manquantes lors de la fenêtre, mais sur le médicament à l'étude	0 %	0 %	0 %	1 %

a La fenêtre de la semaine 48 se situe entre les jours 295 et 378 (inclus).

b Inclut les patients dont la charge virale était  $\geq 50$  copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48, les patients qui ont arrêté en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, les patients qui ont arrêté pour d'autres raisons qu'un événement indésirable, un décès, ou un manque ou une perte d'efficacité et qui, au moment de l'arrêt, avaient une valeur de charge virale  $\geq 50$  copies/mL.

c Inclut les patients qui ont arrêté en raison d'un événement indésirable, d'un décès à n'importe quel moment à partir du Jour 1 jusqu'à la fenêtre de temps, si cela ne provoquait aucun résultat virologique sur le traitement durant cette fenêtre particulière.

d Inclut les patients qui ont arrêté pour d'autres raisons qu'un événement indésirable, un décès ou un manque ou une perte d'efficacité, p. ex., retrait du consentement, absence de suivi, etc.

Lors de l'étude GS-US-236-0115, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4+ a été de 40 cellules/mm<sup>3</sup> à la semaine 48 pour les patients traités par STRIBILD et de 32 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients traités par l'association IP + RTV + TRUVADA. Lors de l'étude GS-US-236-0121, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4+ a été de 56 cellules/mm<sup>3</sup> à la semaine 48 pour les patients traités par STRIBILD et de 58 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients traités par l'association INNTI + TRUVADA.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Mode d'action**

#### **Elvitégravir :**

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

#### **Cobicistat :**

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif, basé sur le mécanisme du cytochrome P450 de la sous-famille des CYP3A (principalement le CYP3A4 et le CYP3A5). L'inhibition du métabolisme médié par le CYP3A par cobicistat potentialise l'exposition systémique des substrats le CYP3A, comme l'elvitégravir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie est raccourcie par le métabolisme dépendant du CYP3A.

#### **Emtricitabine :**

L'emtricitabine, un analogue nucléosidique de synthèse de la cytosine, est phosphorylée par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 en entrant en compétition avec le substrat naturel, la désoxycytidine-5'-triphosphate et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant, ce qui cause la terminaison de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des polymérases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\epsilon$  de l'ADN des mammifères et de la polymérase  $\gamma$  de l'ADN mitochondrial.

#### **Ténofovir DF :**

Le ténofovir DF est un analogue du diester phosphonate nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le ténofovir DF nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former du diphosphate de ténofovir. Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 (TI) en entrant en compétition avec le substrat naturel, la désoxyadénosine-5'-triphosphate et, après incorporation dans l'ADN, par terminaison de la chaîne d'ADN.

Le diphosphate de ténofovir est un faible inhibiteur des polymérase  $\alpha$  et  $\beta$  de l'ADN des mammifères et de la polymérase  $\gamma$  de l'ADN mitochondrial.

### **Activité antivirale**

#### **Elvitégavir, cobicistat, emtricitabine et ténofovir :**

La triple combinaison de l'elvitégavir, de l'emtricitabine et du ténofovir n'était pas antagoniste dans des tests d'activité antivirale de combinaisons de cultures cellulaires et l'ajout de cobicistat n'a eu aucun effet.

#### **Elvitégavir :**

L'activité antivirale de l'elvitégavir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages et des lymphocytes du sang périphérique et les valeurs de la concentration efficace à 50 % (CE<sub>50</sub>) étaient de l'ordre de 0,02 à 1,7 nM. L'elvitégavir présentait une activité antivirale contre certaines variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (les valeurs de CE<sub>50</sub> étaient comprises entre 0,1 et 1,3 nM) et une activité contre le VIH-2 (CE<sub>50</sub> de 0,53 nM). L'activité antivirale de l'elvitégavir avec des médicaments antirétroviraux dans les études sur deux médicaments avait des effets additifs à synergiques lorsqu'il est associé avec des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir ou zidovudine); les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (éfavirenz, étravirine, névirapine ou rilpivirine); les inhibiteurs de la protéase (IP) (amprénavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir ou tipranavir); l'inhibiteur de transfert de brins de l'intégrase, raltégavir; l'inhibiteur de la fusion, enfuvirtide ou l'antagoniste du corécepteur CCR5, maraviroc. Aucun antagonisme n'a été observé lors de ces associations.

L'elvitégavir n'a pas présenté d'inhibition de la réplication du VHB ou VHC *in vitro*.

#### **Cobicistat :**

Le cobicistat n'a pas d'activité antivirale détectable contre le VIH-1, le VHB ou le VHC et n'antagonise pas les effets antiviraux de l'elvitégavir, de l'emtricitabine ou du ténofovir.

#### **Emtricitabine :**

L'activité antivirale *in vitro* de l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur des cellules mononucléaires du sang périphérique. Les valeurs de CE<sub>50</sub> de l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64  $\mu$ M (0,0003 et 0,158  $\mu$ g/mL). Des effets additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant l'emtricitabine à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz et névirapine) et à des inhibiteurs de la protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. L'emtricitabine

présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (les valeurs de CE<sub>50</sub> étaient comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et présentait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de CE<sub>50</sub> étaient comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

### **Ténofovir DF :**

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir contre des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes du sang périphérique. Les valeurs de CE<sub>50</sub> pour le ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µM. Des effets additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant le ténofovir à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz et névirapine) et à des inhibiteurs de la protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. Le ténofovir présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (les valeurs de CE<sub>50</sub> étaient comprises entre 0,5 et 2,2 µM) et il présentait une activité antivirale spécifique contre certaines souches du VIH-2 (les valeurs de CE<sub>50</sub> étaient comprises entre 1,6 et 4,9 µM).

### **Résistance**

#### **Dans les cultures cellulaires :**

##### **Elvitégravir :**

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite à l'elvitégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Une sensibilité réduite à l'elvitégravir a été associée à des substitutions primaires T66A/I, E92G/Q, S147G et Q148R au niveau de l'intégrase. Les autres substitutions au niveau de l'intégrase observées dans la sélection de cultures cellulaires incluaient : D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q, D232N, R263K et V281M.

##### **Emtricitabine et ténofovir :**

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite à l'emtricitabine ou au ténofovir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Une sensibilité réduite à l'emtricitabine a été associée à des substitutions M184V/I dans la transcriptase inverse du VIH-1. Les isolats du VIH-1 sélectionnés par le ténofovir ont exprimé une substitution K65R dans la transcriptase inverse du VIH-1 et ont démontré une réduction double à quadruple pour la sensibilité au ténofovir. En outre, une mutation K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir DF et entraîne une sensibilité réduite à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.

#### **Chez les patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement :**

Dans une analyse groupée des patients n'ayant jamais été traités par antirétroviraux et recevant STRIBILD au cours de l'étude GS-US-236-102 et de l'étude GS-US-236-103, le génotypage a

été réalisé sur des isolats plasmatiques du VIH-1 chez tous les patients en échec virologique confirmé ou qui avaient un ARN du VIH-1 > 400 copies/mL à la semaine 48, à la semaine 96 et à la semaine 144, ou au moment de l'arrêt prématuré du médicament à l'étude.

À la semaine 48, le développement d'une ou de plusieurs mutations primaires associées à une résistance à l'elvitégavir, l'emtricitabine ou au ténofovir a été observé chez 13 des 25 patients avec des données génotypiques évaluables sur les isolats appariés au début de l'étude et lors de l'échec du traitement avec STRIBILD (1,9 %, 13/701 patients). À la semaine 96, le développement d'une ou de plusieurs mutations primaires associées à la résistance à l'elvitégavir, à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observé chez 44 % (16/36) des patients avec des données génotypiques évaluables sur les isolats appariés au début de l'étude et lors de l'échec du traitement avec STRIBILD (2,3 %, 16/701 patients). À la semaine 144, le développement d'une ou de plusieurs mutations primaires associées à une résistance à l'elvitégavir, à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observé chez 18 des 42 patients avec des données génotypiques évaluables sur les isolats appariés au début de l'étude et lors de l'échec du traitement avec STRIBILD (2,6 %, 18/701 patients). Sur les 18 patients ayant développé une résistance, 13 ont développé une résistance avant la semaine 48, 3 entre la semaine 48 et la semaine 96 et 2 entre la semaine 96 et la semaine 144. Les mutations qui ont émergé étaient les suivantes : M184V/I (n = 17) et K65R (n = 5) pour la transcriptase inverse et E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) et T97A (n = 1) pour l'intégrase. Les autres mutations qui se sont produites dans l'intégrase en plus d'une mutation de résistance à l'INSTI pour chacun des cas isolés étaient les suivantes : H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q, V165I, H183P et G163R. La plupart des patients qui ont développé des mutations de résistance à l'elvitégavir ont développé des mutations à la fois à l'emtricitabine et à l'elvitégavir. Dans les analyses phénotypiques des patients dans la population concernée par l'analyse de la résistance, 13/42 (31 %) des patients avaient des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite à l'elvitégavir, 17/42 (40 %) avaient une sensibilité réduite à l'emtricitabine, et 2/42 (5 %) avaient une sensibilité réduite au ténofovir.

Dans l'étude GS-US-236-0103, 27 patients traités par STRIBILD ont présenté une substitution K103N associée aux INNTI dans la transcriptase inverse au départ et ont présenté un succès virologique (82 % à la semaine 144) semblable à celui observé dans la population générale (78 %) et aucune résistance émergente à l'elvitégavir, à l'emtricitabine ou au ténofovir DF.

### **Chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique :**

Aucune résistance imputable au STRIBILD n'a été identifiée lors d'essais cliniques sur des patients dont la charge virale est indétectable qui sont passés d'un schéma de traitement contenant un IP potentialisé par le ritonavir (GS-US-236-0115, n = 290), un INNTI (GS-US-236-0121, n = 290) ou du raltégavir (GS-US-236-0123, n = 48).

Vingt patients de ces études passés sous STRIBILD avaient un génotype antérieur présentant une mutation K103N associée aux INNTI avant de commencer le traitement antirétroviral initial. Dix-huit de ces 20 patients ont conservé une suppression virologique jusqu'à 48 semaines. En raison d'une violation du protocole, deux patients ayant des antécédents de mutations K103N ont été retirés de l'étude prématurément avec un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

## **Résistance croisée**

### **STRIBILD :**

Les isolats des patients en échec de traitement avec STRIBILD présentait divers degrés de résistance croisée au sein des classes de médicaments INSTI et INTI en fonction des substitutions spécifiques observées. Ces isolats sont restés sensibles à tous les INNTI et aux inhibiteurs de la protéase.

Aucune différence significative de résistance croisée n'a été démontrée pour les isolats du VIH-1 résistants à l'elvitégavir avec l'emtricitabine ou le ténofovir, ou pour les isolats résistants à l'emtricitabine ou au ténofovir avec l'elvitégavir. Une importante résistance croisée a été observée entre les isolats du VIH-1 résistants à l'elvitégavir avec le raltégavir, et entre les isolats résistants à l'emtricitabine avec la lamivudine. Les isolats de ces patients sont restés sensibles aux inhibiteurs de la protéase, aux INNTI et à la plupart des autres INTI.

### **Elvitégavir :**

On a décelé des cas de résistance croisée parmi les INSTI. Les virus résistants à l'elvitégavir ont montré des degrés variables de résistance croisée dans la culture cellulaire au raltégavir en fonction du type et du nombre de substitutions dans l'intégrase du VIH-1. Parmi les quatre principales substitutions associées à une résistance à l'elvitégavir détectées dans les isolats d'échec virologique au traitement avec STRIBILD, E92Q, Q148R et N155H ont individuellement conféré une sensibilité réduite à la fois à l'elvitégavir (plus de 32 fois) et au raltégavir (plus de 5 fois) lors de leur introduction dans un virus de type sauvage par mutagenèse dirigée. La substitution T66I a conféré une sensibilité réduite par plus de 14 fois à l'elvitégavir, mais moins de 3 fois au raltégavir. Parmi les trois principales substitutions associées à la résistance au raltégavir (Y143C/H/R, Q148H/K/R et N155H), toutes sauf Y143C/H ont conféré des réductions significatives de la sensibilité à l'elvitégavir (plus de 5 fois). La plupart des virus exprimant les mutations de résistance à l'elvitégavir ou au raltégavir conservent une sensibilité au dolutégavir.

### **Emtricitabine :**

Les isolats résistants à l'emtricitabine (M184V/I) ont présenté une résistance croisée à la lamivudine et à la zalcitabine, mais sont demeurés sensibles *in vitro* à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir, à la zidovudine ainsi qu'aux INNTI (la délavirdine, l'éfavirenz et la névirapine). Les isolats provenant des patients ayant reçu de nombreux traitements comportant la substitution d'acides aminés M184V/I, dans le cadre d'autres substitutions associées à la résistance aux INTI, peuvent garder une sensibilité au ténofovir. Les isolats de VIH-1 comprenant la substitution K65R et sélectionnés *in vivo* par l'abacavir, la didanosine, le ténofovir et la zalcitabine présentaient une sensibilité réduite à l'inhibition par l'emtricitabine. Les virus hébergeant des mutations conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E) ou à la didanosine (L74V) sont demeurés sensibles à l'emtricitabine. Les isolats de VIH-1 comprenant la substitution K103N associée à la résistance aux INNTI étaient sensibles à l'emtricitabine.

## **Ténofovir DF :**

Les mutations K65R et K70E ont entraîné une sensibilité réduite à l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, l'emtricitabine, le ténofovir et la zalcitabine, mais ont conservé une sensibilité à l'égard de la zidovudine. Par conséquent, une résistance croisée parmi ces médicaments peut survenir chez des patients dont le virus héberge la mutation K65R ou K70E. Les isolats de patients (n = 20) dont le VIH-1 exprimait une moyenne de trois substitutions d'acides aminés de la transcriptase inverse associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont montré une réduction de 3,1 fois de la sensibilité à l'égard du ténofovir. Le VIH-1 résistant aux multinucléosides avec une mutation à insertion double T69S dans la transcriptase inverse présentait une sensibilité réduite au ténofovir.

## **TOXICOLOGIE**

### **Généralités**

Aucune étude toxicologique n'a été effectuée avec STRIBILD en comprimés. Les renseignements sur la toxicologie se basent sur des études menées avec l'elvitégravir, le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir DF en tant qu'agents individuels.

**Elvitégravir :** Le profil d'innocuité non clinique de l'elvitégravir a été étudié chez la souris, le rat, le lapin et le chien. L'elvitégravir a démontré une toxicité aiguë minimale après administration orale à des rats et des chiens (dose létale > 2 000 mg/kg et > 1 000 mg/kg chez le rat et le chien, respectivement). Il n'y avait pas d'effets indésirables importants chez les souris traitées pendant 13 semaines à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour. Aucune toxicité indésirable de certains organes cibles n'a été observée dans les études de 26 semaines chez le rat et de 39 semaines chez le chien à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour, respectivement. Deux résultats indésirables, non considérés comme cliniquement pertinents, ont été observés chez le rat et le chien. Des vacuoles d'aspect lipidique ont été observées dans la lamina propria, principalement dans l'intestin grêle (duodénum et/ou jéjunum) chez les rats et les chiens, mais aucun changement toxique ou réactif n'était associé à ces vacuoles. L'augmentation du poids du cæcum et une dilatation avec contenu blanchâtre et lâche chez les rats n'ont pas été accompagnées de changements histopathologiques ou d'observations cliniques indésirables. Les doses sans effet toxique observable (DSENO) pour l'elvitégravir sont considérées comme étant de 2 000 mg/kg/jour pour les souris et les rats, et de 100 mg/kg/jour pour les chiens – les plus hautes doses évaluées lors des études à doses répétées de 13, 26 et 39 semaines, respectivement.

**Cobicistat :** Le profil d'innocuité non clinique du cobicistat a été étudié chez la souris, le rat, le lapin et le chien. La toxicité par administration unique de COBI était faible, la dose maximale tolérée était de 100 mg/kg chez la souris; aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat à 500 mg/kg. Dans les études à doses répétées (jusqu'à 13 semaines chez la souris, jusqu'à 26 semaines chez le rat et jusqu'à 39 semaines chez le chien), les organes cibles concernés sont le foie (souris, rat et chien) et la thyroïde (rat). Les effets sur le foie chez la souris et le rat, considérés comme des changements adaptatifs, sont fréquemment observés chez les rongeurs avec des inducteurs de l'activité enzymatique microsomale, et ils sont considérés comme

secondaires à l'induction des enzymes microsomales. Chez le chien, les changements hépatiques ont été considérés comme une réponse adaptative, et non indésirable en fonction de leur gravité minimale, de l'absence de dégénérescence, et de leur réversibilité après l'arrêt du traitement. Les modifications de la thyroïde chez le rat sont considérées comme des changements adaptatifs, secondaires à l'induction des enzymes microsomales hépatiques et au déséquilibre des hormones thyroïdiennes. Les effets sur la thyroïde sont considérés comme spécifiques aux rongeurs et aux rats prédisposés à des néoplasmes thyroïdiens, mais pas aux humains. Les DSENO pour le cobicistat sont considérées comme étant de 5 et 50 mg/kg/jour, respectivement pour les mâles et les femelles chez la souris, et de 30 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour pour le chien, lors des études à doses répétées de 13, 26 et 39 semaines, respectivement.

### **Pharmacologie de l'innocuité – allongement de l'intervalle QT**

**Cobicistat :** Les études *ex vivo* sur le lapin et *in vivo* chez le chien laissent penser que le cobicistat a un faible potentiel d'allongement de l'intervalle QT et peut légèrement allonger l'intervalle PR et diminuer la fonction du ventricule gauche à des concentrations moyennes d'au moins 11 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets sur l'électrocardiogramme**).

Dans une étude clinique chez l'homme portant sur 35 patients en bonne santé, les échocardiographies effectuées au départ et après avoir reçu 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant au moins 15 jours n'indiquaient aucun changement cliniquement significatif de la fonction ventriculaire gauche.

Pour des informations supplémentaires concernant la toxicologie, la toxicologie reproductive, la mutagénicité et la cancérogénicité, veuillez consulter les monographies des produits EMTRIVA et VIREAD.

### **Carcinogénèse**

**Elvitégavir :** Lors d'études de cancérogénicité à long terme sur l'elvitégavir, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour, seul ou en association avec 25 mg/kg/jour de ritonavir (3 à 14 fois, respectivement, l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique de 150 mg/jour) ou chez le rat à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour (20 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne).

**Cobicistat :** Dans une étude de cancérogénicité à long terme sur la souris, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au médicament n'a été observée à des doses allant jusqu'à 50 et 100 mg/kg/jour (mâles et femelles, respectivement). Les expositions au cobicistat à ces doses étaient environ de 9 et 21 fois (pour les mâles et les femelles, respectivement), l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne. Dans une étude de cancérogénicité à long terme portant sur le cobicistat chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires et/ou des carcinomes de la glande thyroïde a été observée à des doses de 25 et 50 mg/kg/jour chez les mâles et de 30 mg/kg/jour chez les femelles. Les résultats

concernant les cellules folliculaires sont considérés comme spécifiques au rat, secondaires à l'induction des enzymes microsomales hépatiques et au déséquilibre des hormones thyroïdiennes, et ils ne sont pas pertinents pour l'humain. Aux doses maximales testées lors de l'étude de cancérogénicité chez le rat, les expositions systémiques étaient environ 2,6 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne.

**Emtricitabine :** Lors d'études de cancérogénicité à long terme sur l'emtricitabine par voie orale, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été constatée chez la souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (23 fois l'exposition systémique humaine 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 humaine à la dose thérapeutique).

**Ténofovir DF :** Des études de cancérogénicité par voie orale à long terme ont été réalisées sur des rats et des souris qui recevaient du ténofovir DF. Dans l'étude sur la souris, une souris mâle et deux souris femelles dans le groupe recevant 600 mg/kg/jour (10 fois l'exposition systémique humaine à la dose humaine recommandée de 300 mg/kg/jour) ont présenté des tumeurs duodénales. Le mécanisme sous-jacent à cet effet reste incertain, mais il pourrait être lié à la concentration locale élevée du médicament dans le tube digestif. Aucune tumeur associée au traitement n'a été observée chez les souris dans les groupes recevant 100 ou 300 mg/kg/jour. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été observée dans l'étude sur le rat à des doses de 30, 100 et 300 mg/kg/jour (soit environ quatre fois l'exposition humaine).

### **Mutagenèse**

**Elvitégravir :** L'elvitégravir n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et le test du micronoyau sur cellules de rat. Dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique, l'elvitégravir a été négatif avec une activation métabolique, mais une réponse équivoque a été observée en l'absence d'activation.

**Cobicistat :** Le cobicistat n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris et le test du micronoyau sur cellules de souris.

**Emtricitabine :** L'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris et le test du micronoyau sur cellules de souris.

**Ténofovir DF :** Le ténofovir DF ne s'est pas montré mutagène dans le test *in vitro* de la mutagenicité bactérienne (test Ames de mutation inverse du micrososome-mammifère *Salmonella-Escherichia coli*), tandis qu'il s'est montré mutagène dans le test de mutation génique *in vitro* sur cellules de lymphome de souris (test de mutation ponctuelle L5178 TK+/-) avec ou sans activation métabolique. Le test des micronoyaux *in vivo* chez la souris s'est révélé négatif (non clastogène) pour le fumarate de ténofovir disoproxil à des niveaux d'exposition plasmatique dix fois supérieurs à l'exposition humaine.

### **Toxicologie du système reproductif**

**Elvitégravir :** La toxicité reproductive a été évaluée chez le rat et le lapin. Les études sur l'animal n'ont pas démontré des effets directs ou indirects de l'elvitégravir en ce qui concerne la grossesse, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Il n'y avait aucun effet sur les paramètres concernant la fertilité et les capacités d'accouplement.

Les études chez l'animal n'ont apporté aucune preuve de tératogénéicité ni d'effet sur la fonction reproductive. Dans la progéniture du rat et du lapin pour les femelles traitées avec elvitégravir pendant la gestation, il n'y avait aucun effet toxicologique significatif sur les paramètres de développement. Les expositions à des doses sans effet nocif observé (DSENO) pour le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin étaient respectivement de 23 et 0,2 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

L'elvitégravir n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles à des niveaux d'exposition environ 16 et 30 fois plus élevés (ASC), respectivement, que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

La fertilité était normale chez la progéniture de rates exposées quotidiennement depuis avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 18 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

**Cobicistat :** La toxicité reproductive a été évaluée chez le rat et le lapin. Les études sur l'animal n'ont pas démontré des effets nuisibles directs ou indirects du cobicistat en ce qui concerne la grossesse, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Il n'y avait aucun effet sur les paramètres concernant la fertilité et les capacités d'accouplement.

Les études chez l'animal n'ont apporté aucune preuve de tératogénéicité ni d'effet sur la fonction reproductive. Chez la progéniture du rat et du lapin pour les femelles traitées avec le cobicistat pendant la gestation, il n'y avait aucun effet toxicologique significatif sur les paramètres de développement. Les expositions à des doses sans effet nocif observé (DSENO) pour le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin étaient respectivement de 1,8 et 4,3 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Le cobicistat n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles ou femelles à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ quatre fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

La fertilité était normale chez la progéniture de rates exposées quotidiennement depuis avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 1,2 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

**Emtricitabine** : Aucune augmentation de l'incidence d'anomalies et de malformations fœtales n'a été constatée lors d'études sur la toxicité embryo-fœtale de l'emtricitabine à des niveaux d'exposition (ASC) environ 60 fois plus élevés chez les souris et environ 120 fois plus élevés chez les lapins que chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

L'emtricitabine n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles à des niveaux d'exposition d'environ 140 fois plus élevés ou chez les souris mâles ou femelles à des niveaux d'exposition d'environ 60 fois plus élevés (ASC) que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg. La fertilité était normale chez la progéniture de souris exposées quotidiennement depuis avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 60 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

**Ténofovir DF** : Le ténofovir DF n'avait pas d'effets indésirables sur la fertilité ou sur le développement embryo-fœtal des rats à des doses de 450 mg/kg/jour et des lapins à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (14 et 19 fois la dose chez l'humain en fonction des comparaisons de la surface corporelle).

Le ténofovir DF n'avait pas d'effets indésirables sur la fertilité ou la performance de reproduction générale des rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Au cours d'une étude sur la toxicité péri- et postnatale chez les rats, on a observé un sous-poids corporel chez les jeunes, une survie réduite et un retard de la maturation sexuelle à des doses maternotoxiques de 450 et 600 mg/kg (environ 14 et 19 fois la dose humaine, en fonction de la surface corporelle). Il n'y a eu aucun effet indésirable sur la croissance, le développement, le comportement ou les paramètres de reproduction à des doses non maternotoxiques (150 mg/kg/jour).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Katzenstein D.A., Bosch R.J., Hellmann N., et coll. « Phenotypic susceptibility and virological outcome in nucleoside-experienced patients receiving three or four antiretroviral drugs ». *AIDS* 2003 Juin 11;17 (6):821-830.
2. German P., Warren D., West S., Hui J., Kearney B. « Pharmacokinetics and Bioavailability of an Integrase and Novel Pharmacoenhancer-Containing Single-Tablet Fixed-Dose Combination Regimen for the Treatment of HIV ». *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:323–329.
3. DeJesus E., Rockstroh J., Henry K., Molina J., Gathe J., Ramanathan S., et coll. « Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *Lancet* 2012 Jun 30; 379: 2429-38.
4. Sax P., DeJesus E., Mills A., Zolopa A., Cohen C., Wohl D., et coll. « Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks ». *Lancet* 2012 Jun 30; 379: 2439-48.
5. Arribas J., et coll. « Simplification to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor plus emtricitabine/tenofovir DF in virologically suppressed HIV adults (STRATEGY-PI): Week 48 results of a randomized, open label phase 3b study ». *The Lancet ID* 2014 July;14: 581-89.
6. Pozniak A., et coll. « Switch to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus continuation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor plus emtricitabine/tenofovir DF in virologically suppressed HIV adults (STRATEGY-NNRTI): Week 48 results of a randomized open-label phase 3b study ». *The Lancet ID* 2014 July;14: 590-99.

## **PARTIE III. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR**

**Pr**STRIBILD<sup>MD</sup>

**Comprimés (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/  
fumarate de ténofovir disoproxil)**

Le présent dépliant, qui constitue la 3e partie d'une monographie de produit en trois parties publiée lorsque STRIBILD a été approuvé pour la vente au Canada, est conçu expressément pour répondre aux besoins des consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et n'inclut pas tous les renseignements pertinents concernant STRIBILD. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour toute autre question au sujet de ce médicament.

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### **Utilisation du médicament :**

STRIBILD contient quatre médicaments : elvitégavir, cobicistat, EMTRIVA<sup>MD</sup> (emtricitabine) et VIREAD<sup>MD</sup> (ténofovir DF), associés dans un seul comprimé.

STRIBILD est utilisé seul en tant que traitement complet pour l'infection au VIH. STRIBILD est destiné aux patients adultes âgés de 18 ans et plus. STRIBILD est destiné aux patients qui ne sont pas atteints d'un virus du VIH résistant à STRIBILD. STRIBILD n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 18 ans et chez les adultes de plus de 65 ans.

#### **Mode d'action du médicament :**

STRIBILD diminue la quantité de VIH présente dans le sang (charge virale).

L'infection par le VIH détruit les cellules CD4+ (cellules T), lesquelles sont importantes pour le système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre les infections. La destruction d'un grand nombre de cellules T entraîne le développement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

STRIBILD peut également aider à augmenter le nombre de cellules CD4+ (T), les globules blancs qui contribuent à lutter contre les autres infections. Le fait de diminuer la quantité de VIH dans le sang et d'augmenter le nombre de cellules CD4+ (T) réduit le risque de contracter des infections lorsque le système immunitaire est affaibli (infections opportunistes).

STRIBILD ne guérit pas l'infection causée par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de STRIBILD sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent STRIBILD peuvent encore contracter des infections opportunistes ou d'autres complications associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes se développent à cause de l'affaiblissement du système immunitaire. Ces affections comprennent la pneumonie, les infections à l'herpès virus et les infections par le complexe *Mycobacterium avium* (CMA). **Il est très important de consulter votre professionnel de la santé régulièrement pendant que vous prenez le médicament STRIBILD.**

Il n'a pas été démontré que STRIBILD réduisait le risque de transmission du VIH par les rapports sexuels ou par le sang contaminé. Il est important de ne pas avoir de relations sexuelles non protégées. Utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane pour réduire le risque de contact sexuel avec des liquides organiques tels que le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Il est important de ne pas réutiliser ni de partager des aiguilles souillées.

#### **Contre-indications :**

Discutez avec votre professionnel de la santé afin de déterminer si STRIBILD vous convient.

#### **Ne prenez pas STRIBILD si :**

- vous prenez certains médicaments, énumérés plus loin sous la rubrique « **Médicaments qui ne doivent pas être pris avec STRIBILD** » (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- vous êtes allergique à STRIBILD ou à l'un de ses ingrédients. Les ingrédients médicamenteux sont l'elvitégravir, le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir DF (voir la section « **Ingrédients non médicamenteux importants** »).

#### **Ingrédients médicamenteux :**

elvitégravir  
cobicistat  
emtricitabine  
fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF)

#### **Ingrédients non médicamenteux importants :**

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium, croscarmellose sodique, cellulose d'hydroxypropyle, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, carmin d'indigo (FD&C bleu n° 2) sur laque d'aluminium, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

**Forme posologique :**

STRIBILD est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 150 mg d'élvitégavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (qui est l'équivalent de 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés sont en forme de capsule recouverte d'une pellicule de couleur verte et portent les inscriptions « GSI » sur une face, et  sur l'autre face. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (gel de silice) et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

- La classe de médicaments à laquelle l'emtricitabine et le ténofovir DF, deux des composants de STRIBILD, appartient (INTI) peut provoquer une maladie appelée acidose lactique (une accumulation d'acide dans le sang). Les symptômes susceptibles d'indiquer la présence d'acidose lactique sont entre autres : grande sensation de faiblesse, de fatigue ou d'inconfort; malaise à l'estomac inhabituel ou inattendu; sensation de froid; étourdissements ou vertiges; rythme cardiaque soudainement lent ou irrégulier. Bien que rare, cet effet secondaire grave a parfois causé la mort. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes, surtout si elles ont un important excédent de poids.
- Les personnes qui prennent STRIBILD ou des médicaments semblables peuvent souffrir de troubles hépatiques graves. Une hypertrophie du foie (hépatomégalie) ou une stéatose hépatique (accumulation de graisses dans le foie) peuvent apparaître. Des symptômes non spécifiques, tels que le jaunissement de la peau et des yeux, des nausées, des vomissements et des douleurs à l'estomac, peuvent indiquer l'apparition de problèmes hépatiques (du foie). Si vous remarquez l'un des symptômes susmentionnés d'acidose lactique ou de graves troubles hépatiques, cessez de prendre STRIBILD et consultez un professionnel de la santé immédiatement.
- **Des « poussées » d'hépatite B** peuvent survenir, au cours desquelles la maladie réapparaît de manière plus grave qu'avant, si vous êtes atteint de l'hépatite B et que vous arrêtez de prendre STRIBILD. N'arrêtez pas de prendre STRIBILD sans avoir obtenu l'avis de votre professionnel de la santé. Si vous arrêtez de prendre STRIBILD, informez votre professionnel de la santé immédiatement si vous éprouvez des

symptômes nouveaux, inhabituels ou qui s'aggravent après l'arrêt du traitement. Après l'arrêt de votre traitement avec STRIBILD, votre professionnel de la santé devra quand même évaluer votre état de santé et effectuer des analyses sanguines pour vérifier l'état de votre foie. STRIBILD n'est pas homologué pour le traitement de l'infection par le VHB.

- L'effet secondaire le plus grave pouvant survenir est le risque de dommages aux reins, y compris les dommages aux cellules rénales, l'inflammation du tissu rénal et l'insuffisance rénale. Il se peut que votre professionnel de la santé surveille votre fonction rénale avant et pendant votre traitement avec le médicament STRIBILD. Certains patients traités avec le ténofovir DF (un composant de STRIBILD) ont souffert de troubles rénaux. Votre professionnel de la santé devra peut-être effectuer des analyses sanguines supplémentaires si vous avez déjà souffert de troubles rénaux ou si vous devez prendre un autre médicament pouvant causer des troubles rénaux.
- Lors d'études chez l'animal, le ténofovir DF, un composant de STRIBILD, a provoqué des dommages aux os. Consultez votre professionnel de la santé si vous ressentez une douleur aux os, ou encore si vous subissez une fracture ou présentez d'autres problèmes osseux. **Si vous êtes atteint de troubles osseux, vous pourriez discuter avec votre professionnel de la santé d'un apport complémentaire en calcium et/ou en vitamine D. L'effet de la supplémentation en calcium et/ou en vitamine D est inconnu.**
- Les patients qui présentent des symptômes tels que des étourdissements, des troubles de la concentration ou de la somnolence doivent éviter de conduire ou de faire fonctionner de la machinerie.
- Si vous présentez une infection par le VIH (SIDA) avancée et contractez une infection, vous pourriez développer des symptômes d'infection et d'inflammation ou présenter une aggravation des symptômes d'une infection existante après le début de votre traitement avec STRIBILD. Ces symptômes peuvent indiquer que votre système immunitaire renforcé combat l'infection. Si vous observez des signes d'inflammation ou d'infection, avertissez votre professionnel de la santé sans délai.

**Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser STRIBILD (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir DF) si :**

***Vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir :*** On ignore si STRIBILD peut nuire à l'enfant à naître.

**Registre des grossesses.** Un registre a été ouvert pour les femmes prenant des antiviraux durant leur grossesse. Ce registre recueille les renseignements concernant votre santé et celle de votre bébé. Si vous commencez une grossesse alors que vous prenez STRIBILD, parlez-en à votre professionnel de la santé afin d'être inscrite sur ce registre.

***Vous allaitez ou prévoyez de le faire :*** N'allaitiez pas si vous êtes infectée par le VIH, car vous risquez de transmettre le virus à votre enfant. Deux des composants de STRIBILD, l'emtricitabine et le ténofovir DF, peuvent être transmis à votre enfant dans votre lait et lui être nocifs. Si vous êtes enceinte ou que vous avez un nourrisson, discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre enfant.

***Vous souffrez d'autres troubles de santé :*** Informez votre professionnel de la santé de vos autres problèmes de santé, particulièrement des infections du foie (incluant les infections par les virus de l'hépatite B ou C), les troubles des reins, ou si vous avez une maladie osseuse ou des problèmes liés aux os ou une pancréatite (inflammation du pancréas) ou présentez un risque de développer de telles affections.

***Vous prenez d'autres médicaments :*** Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'ils soient en vente libre ou sur ordonnance, y compris les plantes médicinales et les suppléments nutritionnels (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Médicaments qui ne doivent pas être pris en même temps que STRIBILD :**

- chlorhydrate d'alfuzosine (Xatral<sup>MD</sup>)
- apixaban (Eliquis<sup>MD</sup>), rivaroxaban (Xarelto<sup>MD</sup>)
- astémizole\* (Hismanal<sup>MD</sup>) ou terféndine (Seldane<sup>MD</sup>)
- cisapride\* (Prepulsid<sup>MD</sup>)
- carbamazépine (Carbatrol<sup>MD</sup>, Epitol<sup>MD</sup>, Equetro<sup>MD</sup>, Tegretol<sup>MD</sup>)
- médicaments contenant de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine,

méthylergonovine, tels que Cafegot<sup>MD</sup>, Migranal<sup>MD</sup>, D.H.E. 45<sup>MD\*</sup>, Ergotrate<sup>MD</sup>, Methergine<sup>MD\*</sup>, Migergot<sup>MD\*</sup>, Ergomar<sup>MD\*</sup> et autres

- lovastatine (Advicor<sup>MD</sup>, Altoprev<sup>MD\*</sup>, Mevacor<sup>MD</sup>)
  - lurasidone (Latuda<sup>MD</sup>)
  - midazolam\* (Versed<sup>MD</sup>), pris par voie orale
  - phénobarbital (Luminal<sup>MD</sup>)
  - phénytoïne (Dilatin<sup>MD</sup>, Phenytek<sup>MD</sup>)
  - pimoziide (Orap<sup>MD</sup>)
  - rifampicine (Rifadine<sup>MD</sup>, Rifamate<sup>MD\*</sup>, Rifater<sup>MD</sup>, Rofact<sup>MD</sup>)
  - salmétérol (Advair<sup>MD</sup>, Serevent<sup>MD</sup>)
  - sildénafil (Revatio<sup>MD</sup>), dans le cadre d'un traitement de problèmes pulmonaires
  - simvastatine (Simcor<sup>MD\*</sup>, Vytorin<sup>MD\*</sup>, Zocor<sup>MD</sup>)
  - millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou produits à base de millepertuis
  - triazolam (Halcion<sup>MD\*</sup>)
- \*N'est pas vendu au Canada

**Si vous prenez STRIBILD, vous ne devriez pas prendre :**

- Ne prenez pas STRIBILD si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent affecter vos reins et si vous n'en avez pas discuté avec votre professionnel de la santé.
- Tous les autres médicaments pour traiter une infection au VIH et les médicaments qui contiennent les mêmes composants actifs, de l'elvitégravir (GENVOYA<sup>MD</sup>), du cobicistat (Evotaz<sup>MC</sup>, GENVOYA, Prezcoibix<sup>MC</sup> ou TYBOST<sup>MD</sup>), de l'emtricitabine ou du ténofovir DF (ATRIPLA<sup>MD</sup>, COMPLERA, DESCOVY<sup>MD</sup>, EMTRIVA<sup>MD</sup>, GENVOYA, ODEFSEY<sup>MC</sup>, TRUVADA<sup>MD</sup> ou VIREAD<sup>MD</sup>).
- Les médicaments qui contiennent de la lamivudine (Combivir<sup>MD</sup>, 3TC<sup>MD</sup>, Heptovir<sup>MD</sup>, Kivexa<sup>MD</sup>, Triumeq<sup>MD</sup> ou Trizivir<sup>MD</sup>),
- Les médicaments qui contiennent du ténofovir alafénamide (DESCOVY, GENVOYA, ODEFSEY ou VEMLIDY<sup>MC</sup>),
- ritonavir (Holkira<sup>MC</sup> Pak, Kaletra<sup>MD</sup>, Norvir<sup>MD</sup>),
- adéfovir (HEPSERA<sup>MD</sup>),
- lédipasvir/sofosbuvir (HARVONI<sup>MD</sup>).

Vous devriez également informer votre professionnel de la santé si vous prenez :

- Un antiacide qui contient de l'aluminium, de l'hydroxyde de magnésium ou du carbonate de calcium. Prenez les antiacides au moins deux heures avant ou après avoir pris STRIBILD.
- Des antidépresseurs comme la trazodone

- Des antifongiques comme kétoconazole (Nizoral<sup>MD</sup>), itraconazole (Sporanox<sup>MD</sup>) et voriconazole (Vfend<sup>MD</sup>)
- Des antiarhythmiques tels qu'amiodarone (Cordarone<sup>MD</sup>), flécaïnide (Tambacor<sup>MD</sup>) et quinidine (Neudexta<sup>MD</sup>)
- Des antibactériens tels que clarithromycine (Biaxin<sup>MD</sup>) et télichromycine (Ketek<sup>MD</sup>)
- Des antimycobactériens tels que rifabutine (Mycobutin<sup>MD</sup>)
- Des anticoagulants tels que warfarine (Coumadin<sup>MD</sup>), dabigatran (Pradaxa<sup>MD</sup>) et édoxaban (Lixiana<sup>MD</sup>)
- Des antigoutteux (colchicine)
- Des antipsychotiques tels que quétiapine (Seroquel<sup>MD</sup>)
- Des bêta-bloquants tels que métoprolol (Lopressor<sup>MD</sup>) et timolol
- Des inhibiteurs des canaux calciques tels que amlodipine (Norvasc<sup>MD</sup>), diltiazem (Cardizem<sup>MD</sup>), et félodipine
- Des agents réducteurs de cholestérol tels que atorvastatine (Lipitor<sup>MD</sup>)
- Des corticostéroïdes tels que bétaméthasone, budésonide, dexaméthasone, fluticasone (Flonase<sup>MD</sup>), mométasone et triamcinolone
- Des antagonistes des récepteurs de l'endothéline tels que bosentan (Tracleer<sup>MD</sup>)
- Des contraceptifs hormonaux tels que norgestimate/éthinyloestradiol et dospirénone/éthinyloestradiol
- Des immunosuppresseurs tels que cyclosporine (Neoral<sup>MD</sup>), sirolimus (Rapamune<sup>MD</sup>) et tacrolimus (Prograf<sup>MD</sup>)
- Des neuroleptiques tels que risperidone (Risperdal<sup>MD</sup>) et perphénazine (Trilafon<sup>MD</sup>)
- Des inhibiteurs de la PDE-5 (phosphodiésterase) tels que sildénafil (Viagra<sup>MD</sup>), tadalafil (Cialis<sup>MD</sup>, Adcirca<sup>MD</sup>) et vardénafil (Levitra<sup>MD</sup>)
- Des sédatifs ou des hypnotiques tels que diazépam (Valium<sup>MD</sup>), flurazépam et buspirone
- Sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA<sup>MD</sup>)
- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (VOSEVI<sup>MC</sup>)

**Ces médicaments ne sont pas les seuls qui peuvent causer des problèmes si vous prenez STRIBILD. Il faut informer votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez.**

Dressez une liste complète de tous les médicaments et plantes médicinales que vous prenez (qu'ils soient en vente libre ou sur ordonnance), et notez la fréquence et le dosage. Faites une nouvelle liste lorsque vous ajoutez ou cessez de prendre des médicaments ou des plantes médicinales ou en cas de modification de la posologie.

Remettez une copie de cette liste à tous vos professionnels de la santé **chaque** fois que vous les consultez ou que vous faites préparer une ordonnance. Votre professionnel de la santé saura alors exactement ce que vous prenez. Il ou elle sera alors en mesure de choisir la meilleure ligne de conduite à adopter dans votre cas.

#### **USAGE INDIQUÉ DU MÉDICAMENT**

Vous devez rester sous la supervision d'un professionnel de la santé pendant que vous prenez STRIBILD. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre professionnel de la santé.

Prenez STRIBILD tous les jours, exactement comme votre professionnel de la santé l'a prescrit. Suivez les directives de votre professionnel de la santé, telles qu'inscrites sur l'étiquette. Établissez un horaire de prise de la dose et respectez-le soigneusement.

Communiquez avec votre professionnel de la santé pour vous réapprovisionner lorsque votre provision de STRIBILD commence à diminuer. Cela 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 STRIBILD régulièrement, comme prescrit, le virus peut développer une résistance à STRIBILD et devenir plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous. Ne donnez pas STRIBILD à d'autres personnes et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre. Ne l'utilisez pas si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.

#### **Posologie habituelle pour adultes :**

- La dose habituelle du médicament STRIBILD est un comprimé pris par voie orale (par la bouche) une fois par jour, de préférence au même moment tous les jours. Avalez le comprimé avec une grande quantité d'eau.
- Prenez STRIBILD avec de la nourriture. En prenant STRIBILD avec des aliments, la bonne quantité de médicament se retrouve dans votre organisme.

#### **Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Dose omise :**

Il est important que vous n'omettiez aucune dose. Si vous avez oublié de prendre une dose de STRIBILD et que moins de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous prenez habituellement STRIBILD, prenez la dose omise (oubliée). Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous prenez habituellement STRIBILD, attendez alors l'heure de la prochaine dose. **Ne prenez pas** plus d'une dose de STRIBILD par jour. **Ne prenez jamais** deux doses en même temps. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires fréquents du médicament STRIBILD sont les suivants :

- Diarrhées
- Nausées
- Maux de tête

Les autres effets secondaires comprennent entre autres :

- Dépression
- Vomissements
- Fatigue
- Douleur à l'estomac
- Maux d'estomac
- Flatulences
- Étourdissements
- Insomnie
- Rêves anormaux
- Graves problèmes rénaux
- Éruption cutanée
- Idées suicidaires (pensées suicidaires) et tentative de suicide (chez des patients qui ont eu des antécédents de dépression ou des troubles de santé mentale). Si vous avez de telles pensées, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Autres effets secondaires courants signalés pour les médicaments EMTRIVA et VIREAD :

- Réaction allergique (notamment éruption cutanée, rougeur, irritation, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge)
- Pancréatite (inflammation du pancréas)

- Essoufflement
- Décoloration de la peau (petites taches ou taches de rousseur)
- Sinusite (inflammation des sinus)
- Rhinopharyngite (inflammation de la cavité nasale et de la gorge)
- Somnolence (envie de dormir)
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Douleur dorsale
- Faiblesse
- Douleur

On a observé des changements dans la répartition de la masse adipeuse chez certains patients qui suivent un traitement antirétroviral. Il peut s'agir notamment d'une augmentation de la quantité de graisse sur le cou et la partie supérieure du dos (« bosse de bison »), sur la poitrine et autour du tronc. Une perte de masse adipeuse au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir. Les causes et les effets à long terme de ces troubles sur la santé sont actuellement inconnus.

Lors de la prise de médicaments contre le VIH, des changements du système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent se produire. Votre système immunitaire peut être renforcé et commencer à lutter contre des infections qui se trouvaient dans votre organisme depuis longtemps, ou vous pouvez développer une maladie auto-immune selon laquelle votre système réagit à votre propre organisme, p.ex. maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux) ou polymyosite (qui touche les muscles) et cette maladie peut apparaître n'importe quand, parfois des mois après avoir commencé un traitement contre le VIH. Dans certains cas, les symptômes peuvent être graves. Par conséquent, si vous faites beaucoup de température (fièvre), présentez des douleurs dans les articulations ou les muscles, des rougeurs, des éruptions cutanées, des enflures, de la fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Informez votre professionnel de la santé des effets secondaires qui vous préoccupent ou qui persistent.

Tous les effets secondaires de STRIBILD ne sont pas indiqués ici. Pour de plus amples renseignements, consultez votre professionnel de la santé.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et appelez votre professionnel de la santé
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	<b>Effet : Acidose lactique</b> <b>Symptômes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême</li> <li>Douleur musculaire inhabituelle</li> <li>Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements</li> <li>Sensation de froid, particulièrement dans les bras et dans les jambes</li> <li>Étourdissements ou vertiges</li> <li>Rythme cardiaque rapide ou irrégulier</li> <li>Respiration rapide et profonde</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>	
Très rare	<b>Effet : Hépatotoxicité (graves troubles du foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (gras dans le foie)</b> <b>Symptômes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux)</li> <li>Urine foncée</li> <li>Décoloration des selles</li> <li>Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps</li> <li>Envies de vomir (nausées)</li> <li>Douleurs dans le bas-ventre</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>	
Très rare	<b>Effet : Poussées de l'infection par le virus de l'hépatite B après l'arrêt du médicament</b> <b>Symptômes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux)</li> <li>Urine foncée</li> <li>Décoloration des selles</li> <li>Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps</li> <li>Envies de vomir (nausées)</li> <li>Douleurs dans le bas-ventre</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et appelez votre professionnel de la santé
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	<b>Effet : Troubles rénaux</b> <b>Symptômes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Miction (urine) augmentée ou réduite et augmentation de la soif</li> <li>Enflure des jambes et des pieds</li> <li>Sensation de fatigue ou manque d'énergie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>	

L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Vous pourriez être atteint d'acidose lactique ou de troubles hépatiques graves si vous avez une surcharge pondérale avérée (obèse) ou si vous prenez des analogues nucléosidiques, tels que STRIBILD, depuis longtemps.

Les douleurs musculaires, la faiblesse musculaire, les douleurs aux os et le ramollissement des os (contribuant peu fréquemment aux fractures) ont également été rapportés en raison de la présence de ténofovir DF (un composant de STRIBILD).

D'autres effets secondaires ont été signalés chez les patients traités avec les médicaments EMTRIVA et VIREAD. Cette liste d'effets secondaires **n'est pas** complète. Si vous avez des questions au sujet des effets secondaires, consultez votre professionnel de la santé. Vous devez signaler tout nouveau symptôme ou symptôme persistant à votre professionnel de la santé dans les plus brefs délais. Votre professionnel de la santé peut vous aider à gérer ces effets secondaires.

#### **CONDITIONS D'ENTREPOSAGE**

- Gardez le médicament STRIBILD et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- STRIBILD doit être entreposé à une température comprise entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Il devrait demeurer stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Évitez d'entreposer vos médicaments dans des endroits trop chauds ou trop froids.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Lorsque vous jetez des médicaments, veillez à ce qu'ils ne puissent pas être récupérés par des enfants.

- Conservez STRIBILD dans son contenant d'origine et gardez le contenant fermé hermétiquement.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866-234-2345  
En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866-678-6789
  - par la poste à l'adresse suivante :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport de Canada Vigilance et les directives de signalement des effets indésirables se trouvent sur le site Web MedEffet<sup>MC</sup> Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Le présent document, ainsi que la monographie de produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, se trouvent sur le site : [www.gilead.ca](http://www.gilead.ca) ou on peut en faire la demande auprès du promoteur, Gilead Sciences, Inc., en composant le 1 866-207-4267.

Le présent feuillet a été préparé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : 17 septembre 2018

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

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

ATRIPLA<sup>MD</sup>, COMPLERA<sup>MD</sup>, DESCOVY<sup>MD</sup>, EMTRIVA<sup>MD</sup>, EPCLUSA<sup>MD</sup>, GENVOYA<sup>MD</sup>, HARVONI<sup>MD</sup>, HEPSERA<sup>MD</sup>, ODEFSEY<sup>MC</sup>, STRIBILD<sup>MD</sup>, TRUVADA<sup>MD</sup>, TYBOST<sup>MD</sup>, VEMLIDY<sup>MC</sup>, VIREAD<sup>MD</sup> et VOSEVI<sup>MC</sup> sont des marques de commerce de Gilead Sciences Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques mentionnées dans ce feuillet appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

©2018 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e149436-GS-011