

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR COMPRIS

PrDESCOVY^{MD}

Comprimés (emtricitabine et ténofovir alafénamide)

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

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

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

Agent antirétroviral

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

www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
28 avril 2016

Date de révision :
27 novembre 2020

N° de contrôle de la présentation : 234525

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Indications (1)	11/2020
Indications, Pédiatrie (1.1)	11/2020
Contre-indications (3)	11/2020
Encadré « Importantes mises en garde et précautions »	11/2020
Posologie et administration, Considérations posologiques (4.1)	11/2020
Posologie et administration, Posologie recommandée et modification posologique (4.2)	11/2020
Posologie et administration, Dose oubliée	11/2020
Mises en garde et précautions, Généralités	11/2020
Mises en garde et précautions, Immunitaire (7)	05/2019
Mises en garde et précautions, Musculosquelettique (7)	09/2019
Mises en garde et précautions, Rénale (7)	11/2020
Mises en garde et précautions, Infection par le virus de l'hépatite B (VHB), Femmes qui allaitent (7.1)	11/2020
Mises en garde et précautions, Pédiatrie (7.1.4)	11/2020
Mises en garde et précautions, Prise en charge complète pour réduire le risque de contracter une infection par voie sexuelle et l'apparition de la résistance du VIH-1 lorsque DESCOVY est utilisé en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 (7.2)	11/2020

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1. Pédiatrie.....	4
1.2. Gériatrie (≥ 65 ans).....	5
2. CONTRE-INDICATIONS.....	5
3. ENCADRÉ IMPORTANTES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1. Considérations posologiques	6
4.2. Posologie recommandée et modification posologique	7
4.3. Dose oubliée.....	9
5. SURDOSAGE	9
6. FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1. Populations particulières	13
7.1.1. Infection par le virus de l'hépatite B (VHB).....	14
7.1.2. Femmes enceintes	14
7.1.3. Femmes qui allaitent	15
7.1.4. Pédiatrie	15

7.1.5.	Gériatrie (≥ 65 ans).....	15
7.2.	Prise en charge complète pour réduire le risque de contracter une infection par voie sexuelle et l'apparition de la résistance du VIH-1 lorsque DESCOVY est utilisé en prophylaxie pré-exposition au VIH-1	16
8.	EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1.	Aperçu des effets indésirables du médicament.....	17
8.2.	Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques.....	18
8.3.	Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)	19
8.4.	Anomalies de laboratoire.....	19
8.5.	Essais cliniques chez les patients infectés par le VIH-1 qui présentent une suppression virologique.....	22
8.6.	Essais cliniques chez les patients adultes infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale.....	22
8.7.	Essais cliniques chez les patients pédiatriques (6 à < 18 ans) infectés par le VIH-1	22
8.8.	Essais cliniques chez les adultes non infectés par le VIH-1	23
8.9.	Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation.....	25
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.1.	Interactions médicament-médicament	26
9.2.	Interactions médicament-aliment.....	33
9.3.	Interactions médicament-herbe médicinale.....	34
9.4.	Effets du médicament sur les essais de laboratoire.....	34
10.	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
10.1.	Mode d'action	34
10.2.	Pharmacodynamique.....	35
10.3.	Pharmacocinétique.....	35
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	40
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		41
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
14.	ESSAIS CLINIQUES	42
14.1.	Description des études cliniques.....	42
14.2.	Études essentielles comparatives de biodisponibilité	43
14.3.	Études cliniques chez les patients infectés par le VIH-1.....	45
14.4.	Études cliniques chez les adultes non infectés par le VIH-1 exposés à un risque d'infection par le VIH-1 (prophylaxie pré-exposition).....	59
15.	MICROBIOLOGIE	62
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	66
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....		69

DESCOVY^{MD}

Comprimés (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Traitement de l'infection par le VIH-1

DESCOVY est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux (tels que des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou des inhibiteurs de protéase), pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les patients pédiatriques pesant ≥ 25 kg.

Prophylaxie pré-exposition au VIH-1

DESCOVY est indiqué pour la prophylaxie pré-exposition visant à réduire le risque de contracter le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à risque pesant ≥ 35 kg, à l'exclusion des personnes présentant un risque lié à la pratique de relations sexuelles vaginales réceptives.

1.1. Pédiatrie

Traitement de l'infection par le VIH-1

Les profils d'innocuité et d'efficacité de DESCOVY chez les enfants infectés par le VIH-1 pesant 25 kg ou plus sont basés sur des données recueillies lors d'une étude clinique ouverte (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **ESSAIS CLINIQUES**).

L'innocuité et l'efficacité de DESCOVY pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants pesant moins de 25 kg n'ont pas été établies.

Prophylaxie pré-exposition au VIH-1

L'innocuité et l'efficacité de DESCOVY administré pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 chez les adolescents à risque pesant ≥ 35 kg (à l'exclusion des personnes présentant un risque lié à la pratique de relations sexuelles vaginales réceptives) sont appuyées par les données d'un essai approprié et bien contrôlé sur l'utilisation de DESCOVY en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 chez des adultes et par d'autres données d'études antérieures sur l'innocuité et la pharmacocinétique menées sur les composants de DESCOVY pris individuellement, FTC et TAF, en concomitance avec de l'EVG et du COBI, chez des adultes et des enfants infectés par le VIH-1 (voir **EFFETS**

INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES).

L'innocuité et l'efficacité de DESCOVY administré pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 chez les enfants pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies.

1.2. Gériatrie (≥ 65 ans)

On n'a observé aucune différence d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients de moins de 65 ans (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

2. CONTRE-INDICATIONS

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

DESCOVY est contre-indiqué en prophylaxie pré-exposition chez les personnes dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu ou positif.

3. ENCADRÉ IMPORTANTES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

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

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

- **Risque de résistance au médicament lié à l'administration de DESCOVY pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 chez les personnes récemment infectées par le VIH-1, mais n'ayant pas encore obtenu de diagnostic**

DESCOVY ne doit être prescrit pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 que chez les personnes dont la séronégativité pour le VIH a été confirmée immédiatement avant d'amorcer le traitement et au moins tous les trois mois durant le traitement. Des souches du VIH-1 résistantes ont été identifiées à la suite de l'administration de FTC/FTD pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 chez des personnes dont l'infection était au stade aigu et n'avait pas été détectée. Il ne faut pas amorcer de traitement par DESCOVY pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH-1, à moins que la séronégativité pour le VIH-1 ne soit confirmée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

Avant ou au moment d'amorcer un traitement par DESCOVY et pendant l'administration de DESCOVY, il faut évaluer le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatinine (ClCr) estimative, le taux de glucose urinaire et le taux de protéines urinaires chez toutes les personnes si cela est approprié sur le plan clinique. Chez les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique, il faut également évaluer le taux de phosphore sérique.

Traitement de l'infection par le VIH-1

Chez les adultes et les patients pédiatriques pesant 25 kg ou plus, DESCOVY doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment**).

Prophylaxie pré-exposition au VIH-1

DESCOVY n'est pas recommandé chez les personnes présentant un risque d'infection par le VIH-1 lié à la pratique de relations sexuelles vaginales réceptives, parce que son efficacité n'a pas été établie dans cette population.

Lors de la prescription de DESCOVY en prophylaxie pré-exposition, les professionnels de la santé doivent :

- conseiller à toutes les personnes non infectées de suivre à la lettre le schéma posologique recommandé pour DESCOVY, car l'efficacité de ce produit pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 s'est avérée fortement corrélée avec cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables lors d'un essai clinique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose oubliée et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- faire passer un test de dépistage du VIH-1 à toutes les personnes immédiatement avant d'amorcer un traitement par DESCOVY en prophylaxie pré-exposition au VIH-1, au moins tous les 3 mois pendant la prise de DESCOVY et au moment du diagnostic de toute autre infection transmissible sexuellement (ITS) [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

4.2. Posologie recommandée et modification posologique

Traitement de l'infection par le VIH-1

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

- une dose de 200/10 mg est recommandée lorsque DESCOVY est utilisé en association avec un inhibiteur de la protéase du VIH-1 administré avec le ritonavir ou le COBI;
- une dose de 200/25 mg est recommandée lorsque DESCOVY est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux (c'est-à-dire des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des inhibiteurs de l'intégrase, du maraviroc). Cette dose de mg ne devrait pas être utilisée en association avec un inhibiteur de la protéase du VIH-1 administré en concomitance avec le ritonavir ou le COBI.

Le Tableau 1 présente des recommandations posologiques basées sur les données cliniques relatives aux troisièmes agents utilisés avec DESCOVY dans l'étude GS-US-311-1089 ou les études d'interactions médicamenteuses.

Comprimés DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 1. Posologie de DESCOVY selon le troisième agent utilisé dans le régime de traitement du VIH

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

a Les associations atazanavir/COBI et darunavir/COBI n'ont pas été évaluées dans l'étude GS-US-311-1089 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Veillez consulter la monographie des antirétroviraux administrés en association avec DESCOVY pour obtenir des recommandations posologiques concernant chacun d'eux.

Prophylaxie pré-exposition au VIH-1

La dose recommandée de DESCOVY chez les adultes non infectés par le VIH-1 (à l'exclusion des personnes présentant un risque lié à la pratique de relations sexuelles vaginales réceptives) est de 200/25 mg une fois par jour avec ou sans aliments.

Pédiatrie

La dose recommandée de DESCOVY chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 pesant au moins 25 kg est la même que chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir le Tableau 1). DESCOVY n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 pesant < 25 kg.

La dose recommandée de DESCOVY chez les adolescents non infectés par le VIH-1 pesant au moins 35 kg (à l'exclusion des personnes présentant un risque lié à la pratique de relations sexuelles vaginales réceptives) est de 200/25 mg une fois par jour avec ou sans aliments. L'utilisation de DESCOVY en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 n'est pas indiquée chez les patients pédiatriques non infectés pesant < 35 kg.

Gériatrie (≥ 65 ans)

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

Insuffisance rénale

Adultes atteints d'insuffisance rénale

Aucune modification posologique de DESCOVY n'est nécessaire chez les adultes dont la ClCr estimative est de ≥ 30 mL par minute ou chez les adultes atteints d'insuffisance

rénale au stade terminal (IRT) (ClCr estimative de < 15 mL/minute) sous hémodialyse d'entretien. Il faut administrer la dose quotidienne de DESCOVY après la séance d'hémodialyse, les jours où elle a lieu. L'administration de DESCOVY n'est pas recommandée chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave dont la ClCr estimative est de ≥ 15 mL/minute ou de < 30 mL/minute, ni chez celles atteintes d'IRT dont la ClCr estimative est de < 15 mL/minute et qui ne sont pas sous hémodialyse d'entretien, étant donné que l'innocuité de DESCOVY n'a pas été établie dans ces populations.

Enfants atteints d'insuffisance rénale

DESCOVY n'est pas recommandé chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, car on ne dispose d'aucune donnée concernant son utilisation dans cette population.

Insuffisance hépatique

Aucune modification posologique de DESCOVY n'est nécessaire chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

4.3. Dose oubliée

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

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

Chez les personnes non infectées, le risque de contracter le VIH-1 est plus élevé chez celles qui oublient de prendre des doses que chez celles qui ne l'oublient pas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

5. SURDOSAGE

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

Emtricitabine

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

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

On ignore si la FTC peut être éliminée par dialyse péritonéale.

Ténofovir alafénamide

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

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

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'**ENCADRÉ « IMPORTANTES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »** au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

DESCOVY est une association à dose fixe (ADF) de FTC et de TAF.

Pour le traitement contre le VIH, DESCOVY ne doit pas être utilisé seul et doit être administré en association avec d'autres antirétroviraux, tels que des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des inhibiteurs de protéase ou des inhibiteurs de l'intégrase.

En présence d'un stimulant pharmacocinétique (c.-à-d., du ritonavir ou du cobicistat [COBI]), la dose de DESCOVY devrait être 200 mg/10 mg (FTC/TAF).

DESCOVY ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant l'un des mêmes composants, soit la FTC ou le TAF (ATRIPLA^{MD}, BIKTARVY^{MD}, COMPLERA^{MD}, EMTRIVA^{MD}, GENVOYA^{MD}, ODEFSEY^{MD}, STRIBILD^{MD}, Symtuza^{MC}, TRUVADA^{MD} et VEMLIDY^{MD}); ou avec des produits contenant de la lamivudine (3TC^{MD}, Combivir^{MD}, Kivexa^{MD}, Triumeq^{MD} et Trizivir^{MD}) ou du fumarate de ténofovir disoproxil (FTD) [ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD} et VIREAD^{MD}]; et DESCOVY ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA^{MD}).

Les schémas posologiques à trois inhibiteurs nucléosidiques ne sont pas recommandés.

L'innocuité et l'efficacité de DESCOVY n'ont pas été établies chez les patients qui présentent un échec virologique.

Chez les patients qui ont déjà été traités, l'utilisation de DESCOVY doit s'appuyer sur des épreuves en laboratoire et sur les antécédents thérapeutiques du patient.

L'innocuité et l'efficacité de DESCOVY administré pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 chez les personnes présentant un risque lié à la pratique de relations sexuelles vaginales réceptives n'ont pas été étudiées (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Endocrinien/métabolisme

Lipides sériques et glycémie

Les taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter pendant un traitement antirétroviral. La maîtrise de la maladie et les modifications apportées au mode de vie sont également des facteurs pouvant contribuer à ces augmentations. Il faut assurer une prise en charge attentive des lipides sériques et de la glycémie. Les troubles lipidiques et les élévations de la glycémie doivent être pris en charge au moyen d'une approche clinique appropriée.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Le ténofovir et le TAF ne sont pas métabolisés par des enzymes hépatiques. On n'a pas observé de changements cliniquement pertinents de la pharmacocinétique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique de DESCOVY n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On n'a pas évalué la FTC chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; toutefois, elle n'est pas significativement métabolisée par les enzymes hépatiques, de sorte que l'incidence de l'insuffisance hépatique devrait être limitée.

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

Acidose lactique/hépatomégalie grave accompagnée de stéatose

On a signalé une acidose lactique et une hépatomégalie grave accompagnée de stéatose, y compris des cas mortels, à la suite de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, notamment la FTC, une composante de DESCOVY, et le FTD, un autre promédicament du ténofovir, en monothérapie ou en association avec d'autres antirétroviraux. Il faut interrompre le traitement par DESCOVY chez les patients qui présentent des signes cliniques ou des résultats de laboratoire qui semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée des transaminases).

Pancréatite

La prudence est de mise lors de l'utilisation de DESCOVY chez les patients qui présentent des antécédents de pancréatite ou des facteurs de risque de la pancréatite. Des cas de pancréatite se sont produits au cours de l'utilisation d'analogues nucléosidiques. Il faut interrompre le traitement chez les patients qui présentent une pancréatite présumée.

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire

On a signalé un syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire chez les patients infectés par le VIH-1 qui étaient traités par une association d'antirétroviraux, y compris la FTC, un composant de DESCOVY. Au cours de la phase initiale du traitement par l'association d'antirétroviraux, les patients dont le système immunitaire réagit peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections indolores ou opportunistes résiduelles (comme l'infection par *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ou la tuberculose), qui peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

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

Musculosquelettique

Effets sur les os

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

Lors d'une analyse groupée de deux études cliniques de phase III chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement par les antirétroviraux et qui ont reçu l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'élvitgravir (EVG) et du COBI en ADF sous forme de comprimés, le pourcentage de patients qui présentaient une baisse de plus de 3 % par rapport à la DMO des hanches et de la colonne vertébrale entre le début de l'étude et la semaine 48 était respectivement de 17 % et de 27 %, de 23 % et 26 %, respectivement, entre le début de l'étude et la semaine 96, et de 28 % et 30 %, respectivement, entre le début de l'étude et la semaine 144 (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

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

Rénale

On a signalé des cas d'insuffisance rénale, notamment d'insuffisance rénale aiguë et du syndrome de Fanconi (une atteinte de la fonction tubulaire rénale présentant une hypophosphatémie sévère), lors de l'utilisation de promédicaments du ténofovir tant dans le cadre d'études toxicologiques chez les animaux que d'essais cliniques chez l'humain. Lors d'essais cliniques portant sur l'association EVG/COBI/FTC/TAF et l'utilisation de DESCOVY en prophylaxie pré-exposition, aucun cas de syndrome de Fanconi ou de trouble de la fonction tubulaire proximale n'a été signalé.

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

7.1. Populations particulières

7.1.1. Infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

L'innocuité et l'efficacité de DESCOVY n'ont pas été établies chez les personnes infectées par le VHB. Il est recommandé que toutes les personnes subissent un dépistage pour le virus de l'hépatite B (VHB) avant ou au moment d'amorcer un traitement par DESCOVY.

De graves exacerbations aiguës de l'hépatite B (associées à une décompensation et à une insuffisance hépatiques) peuvent se produire chez les personnes infectées par le VHB après l'arrêt du traitement par DESCOVY.

La fonction hépatique doit faire l'objet d'un suivi clinique et d'un suivi de laboratoire étroits pendant plusieurs mois au moins chez les personnes qui cessent de prendre DESCOVY et qui sont infectées par le VHB. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B peut être justifiée, surtout chez les personnes qui présentent une hépatopathie au stade avancé ou une cirrhose, car l'exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement peut entraîner une décompensation et une insuffisance hépatiques. Il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement sans amorcer un autre traitement contre l'hépatite B chez ces personnes.

7.1.2. Femmes enceintes

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

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

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

Dans l'étude sur le développement périnatal et postnatal, l'administration à des rates gravides de FTD, un autre promédicament du ténofovir, a entraîné une augmentation de la mortalité périnatale et postnatale des ratons, une réduction de la survie des ratons, une réduction du poids corporel des ratons, une réduction de la survie de la génération F1, une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire de la génération F1 et une maturation sexuelle retardée de la génération F1 à des doses ≥ 400 mg/kg (environ 90 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de

l'ASC). La DSENO pour ces effets était de 150 mg/kg/jour (environ 25 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). On considère que ces résultats sont pertinents pour le TAF.

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

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

7.1.3. Femmes qui allaitent

Traitement de l'infection par le VIH-1

Les mères infectées par le VIH-1 doivent éviter d'allaiter leur nourrisson afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH. Des études chez le rat ont montré que le ténofovir est sécrété dans le lait. On ignore si le TAF est sécrété dans le lait humain. On ignore les risques associés au ténofovir, y compris le risque de développer une résistance virale au ténofovir, chez les nourrissons allaités dont la mère reçoit un traitement par le TAF.

Chez l'homme, des échantillons de lait maternel obtenus auprès de cinq mères infectées par le VIH-1 montrent que la FTC est sécrétée dans le lait humain à des concentrations néonatales estimatives 3 à 12 fois supérieures à la CI_{50} , mais 3 à 12 fois inférieures à la C_{min} obtenue à la suite de l'administration de FTC par voie orale. Les nourrissons allaités infectés par le VIH-1 et dont la mère prend de la FTC peuvent risquer de développer une résistance virale à la FTC. On ignore les autres risques associés à la FTC que courent les nourrissons allaités dont la mère prend de la FTC.

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

7.1.4. Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de DESCOVY administré pour le traitement du VIH-1 chez les enfants pesant moins de 25 kg n'ont pas été établies.

DESCOVY n'est pas indiqué pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 chez les patients pédiatriques non infectés pesant moins de 35 kg.

7.1.5. Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucune modification posologique de DESCOVY n'est nécessaire chez les patients âgés. Lors d'essais cliniques, 80 des 97 patients âgés de 65 ans ou plus qui étaient infectés par le VIH-1 ont reçu l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés GENVOYA). On n'a observé

aucune différence d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients de moins de 65 ans (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

7.2. Prise en charge complète pour réduire le risque de contracter une infection par voie sexuelle et l'apparition de la résistance du VIH-1 lorsque DESCOVY est utilisé en prophylaxie pré-exposition au VIH-1

Stratégie préventive globale

Utiliser DESCOVY en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1. Dans le cadre d'une stratégie préventive globale visant à réduire le risque de contracter une infection par voie sexuelle, conseiller les personnes sur l'utilisation d'autres mesures préventives (p. ex., l'utilisation constante et appropriée de préservatifs, la connaissance du statut sérologique pour le VIH-1 du partenaire, des tests effectués régulièrement pour déceler la présence d'infections transmissibles sexuellement qui peuvent favoriser la transmission du VIH-1). Le temps écoulé entre l'instauration de la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 par DESCOVY et l'obtention d'une protection maximale est inconnu.

Risque de résistance en cas d'infection par le VIH-1 non détectée

DESCOVY ne doit être utilisé que pour réduire le risque de contracter le VIH-1 chez les personnes dont la séronégativité pour le VIH a été confirmée. Il faut confirmer le statut sérologique négatif pour le VIH-1 avant d'instaurer la prophylaxie pré-exposition par DESCOVY et le faire régulièrement pendant la prophylaxie pré-exposition par DESCOVY. Des substitutions émergentes conférant une résistance au VIH-1 peuvent être observées chez les personnes dont l'infection par le VIH-1 n'est pas détectée et qui prennent uniquement DESCOVY, car ce médicament, administré seul, ne constitue pas un traitement complet contre l'infection par le VIH-1 (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

De nombreux tests de dépistage du VIH-1, tels que des tests rapides, détectent la présence d'anticorps anti-VIH, mais risquent de ne pas identifier le VIH-1 lors de la phase aiguë de l'infection. Avant de commencer un traitement par DESCOVY en prophylaxie pré-exposition, il faut évaluer les personnes séronégatives, à la recherche de signes ou de symptômes, actuels ou récents, qui caractérisent les infections virales aiguës (p. ex., fièvre, fatigue, myalgie, éruption cutanée) et se renseigner sur les expositions éventuelles (p. ex., rapport sexuel non protégé ou rupture du préservatif lors d'un rapport sexuel avec un(e) partenaire infecté(e) par le VIH-1) qui peuvent avoir eu lieu au cours du dernier mois.

En cas de symptômes cliniques caractéristiques d'une infection aiguë par le VIH-1 et d'une exposition récente (moins d'un mois) soupçonnée au virus, il faut suivre les lignes directrices cliniques locales et utiliser un test approuvé ou homologué par Santé Canada pour faciliter le diagnostic de l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

Lorsque DESCOVY est utilisé en prophylaxie pré-exposition, les tests de dépistage du VIH-1 doivent être répétés au moins tous les 3 mois. Si un test indique une infection possible par le VIH-1 ou si des symptômes caractéristiques d'une infection aiguë par le VIH-1 apparaissent à la suite d'une exposition éventuelle, il faut remplacer le régime de prophylaxie pré-exposition au VIH-1 par un régime de traitement du VIH jusqu'à ce que le statut infectieux négatif soit confirmé à l'aide d'un test approuvé ou homologué par Santé Canada.

Une séroconversion pendant le traitement par DESCOVY pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1 est considérée comme un effet indésirable et doit être signalée au Programme Canada Vigilance de Santé Canada par les moyens suivants :

- en consultant la page Web consacrée à la Déclaration des effets secondaires : www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html pour obtenir des renseignements sur la méthode de déclaration en ligne, par courriel ou par télécopie;
- en composant le 1 866 234-2345 (sans frais).

Importance de l'observance

Il faut conseiller aux personnes non infectées par le VIH-1 de suivre à la lettre le schéma posologique recommandé pour DESCOVY. L'efficacité de DESCOVY pour réduire le risque de contracter le VIH-1 est fortement corrélée avec cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Certaines personnes, comme les adolescents, peuvent bénéficier de consultations plus fréquentes et de conseils pour favoriser l'observance.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de DESCOVY est fondée sur des études portant sur l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés GENVOYA) [EVG/COBI/FTC/TAF].

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

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

8.2. Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Essais cliniques chez les adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement

L'évaluation de l'innocuité de la FTC et du TAF est basée sur les données regroupées aux semaines 48, 96 et 144 provenant de 1 733 patients ayant participé à deux essais cliniques comparatifs, GS-US-292-0104 (étude 104) et GS-US-292-0111 (étude 111), portant sur des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, qui ont reçu l'association FTC/TAF (N = 866) administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés GENVOYA), une fois par jour.

La proportion des patients qui ont cessé le traitement par l'association FTC/TAF (sous forme de GENVOYA) ou par l'association FTC/FTD (sous forme de STRIBILD) en raison d'effets indésirables, quelle que soit leur gravité, était respectivement de 0,9 % et de 1,5 % à la semaine 48, et de 1,3 % et de 3,3 % à la semaine 144. Le Tableau 2 illustre la fréquence des effets indésirables (grades 2 à 4) supérieure ou égale à 1 %, respectivement.

Tableau 2. Effets indésirables^a (grades 2 à 4) signalés chez ≥ 1 % des adultes infectés par le VIH-1 recevant l'association FTC/TAF (sous forme de GENVOYA) dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 (analyses à la semaine 48 et à la semaine 144b)

Semaine 48 et semaine 144		
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC/FTD (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Nausées	1 %	1 %
Diarrhée	1 %	< 1 %
TROUBLES GÉNÉRAUX ET TROUBLES AU SITE D'ADMINISTRATION		
Fatigue	1 %	1 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalées	1 %	1 %

Comprimés DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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

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

b La fréquence des effets indésirables a été la même à la semaine 48 et à la semaine 144.

8.3. Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

Outre les effets indésirables présentés dans le Tableau 2, des douleurs abdominales, une dyspepsie, des flatulences, une éruption cutanée et des vomissements se sont produits à une fréquence de moins de 1 % ou à une gravité de grade 1 dans le groupe traité par l'association FTC/TAF (sous forme de GENVOYA).

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

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

8.4. Anomalies de laboratoire

La fréquence des anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) survenues chez au moins 2 % des patients recevant l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec l'EVG et le COBI en ADF (sous forme de comprimés GENVOYA) dans les études 104 et 111 est présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3. Anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) signalées chez au moins 2 % des patients recevant FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 (analyses à la semaine 48 et à la semaine 144)

Anomalie du paramètre de laboratoire ^a	Semaine 48		Semaine 144	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) (N = 867)	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Amylase (> 2,0 x LSN)	< 2 %	3 %	3 %	5 %
ALAT (> 5,0 x LSN)	< 2 %	< 2 %	3 %	3 %
ASAT (> 5,0 x LSN)	< 2 %	< 2 %	3 %	4 %
Créatine kinase (≥ 10,0 x LSN)	7 %	6 %	11 %	10 %
Cholestérol LDL (à jeun) [> 4,92 mmol/L]	5 %	2 %	11 %	5 %
Cholestérol total (à jeun) [> 7,77 mmol/L]	< 2 %	1 %	4 %	3 %
Lipase ^b (≥ 3,0 x LSN)	4 %	8 %	5 %	8 %
Globules rouges dans l'urine (hématurie) [> 75 globules rouges/HPF]	< 2 %	2 %	3 %	3 %

Comprimés DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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

- a Les fréquences sont basées sur les résultats d'analyses de laboratoire anormaux apparus en cours de traitement.
- b L'analyse de la lipase a été effectuée seulement chez les patients qui présentaient un taux d'amylase sérique > 1,5 x LSN (N = 90 pour le volet sous GENVOYA, N = 113 pour le volet sous STRIBILD à la semaine 48; N = 127 pour le volet sous GENVOYA, N = 154 pour le volet sous STRIBILD à la semaine 144).

Lipides sériques

Les patients recevant l'association FTC/TAF (sous forme de comprimés GENVOYA) ont présenté des augmentations des lipides sériques supérieures à celles des patients recevant l'association FTC/FTD (sous forme de comprimés STRIBILD). Lors des essais cliniques portant sur les traitements par l'association FTC/TAF, ainsi que par l'association FTC/FTD, toutes deux administrées en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (respectivement sous forme de comprimés GENVOYA et STRIBILD), un pourcentage similaire de patients recevant l'association FTC/TAF ainsi que l'association FTC/FTD prenaient des hypolipidémiantes au début de l'étude (respectivement 2 % et 3 %). Des pourcentages comparables de sujets dans chaque groupe de traitement ont commencé à prendre des hypolipidémiantes jusqu'à la semaine 144, soit 5,5 % et 5,8 % des sujets qui prenaient l'association FTC/TAF et l'association FTC/FTD, respectivement.

Les changements par rapport au taux total initial de cholestérol, de LDL-cholestérol, de HDL-cholestérol et des triglycérides ainsi qu'au rapport initial entre le cholestérol total et le HDL-cholestérol à la semaine 48 et à la semaine 144 sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4. Taux de lipides, variation moyenne par rapport au début de l'étude, signalés chez les patients recevant FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) ou FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111^a (analyses à la semaine 48 et à la semaine 144)

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

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

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

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

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

8.5. Essais cliniques chez les patients infectés par le VIH-1 qui présentent une suppression virologique

Aucune nouvelle réaction indésirable à DESCOVY n'a été identifiée jusqu'à la semaine 96 lors d'une étude clinique à double insu GS-US-311-1089 (étude 1089) portant sur des patients présentant une suppression virologique qui ont passé d'un régime posologique contenant TRUVADA (FTC/FTD) à un régime posologique contenant DESCOVY (FTC/TAF) [N = 333].

8.6. Essais cliniques chez les patients adultes infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale

On a évalué l'innocuité de l'association FTC/TAF pendant 144 semaines dans l'essai clinique ouvert GS-US-292-0112 (étude 112) portant sur 248 patients infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault de 30 à 69 mL/min) et qui ont reçu l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF en comprimé (sous forme de GENVOYA). Le profil d'innocuité de l'association FTC/TAF chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée était semblable à celui du médicament chez les patients présentant une fonction rénale normale (ClCr estimée de ≥ 80 mL/min). Les résultats en matière d'innocuité étaient comparables jusqu'à la semaine 144 (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

L'innocuité de l'association FTC/TAF a été évaluée jusqu'à la semaine 48 dans un essai clinique ouvert comportant un seul groupe (GS-US-292-1825), dans le cadre duquel 55 patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique et une insuffisance rénale au stade terminal (ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault < 15 mL/min) sous hémodialyse d'entretien ont reçu l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF en comprimé. Le profil d'innocuité de l'association FTC/TAF chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous hémodialyse d'entretien était semblable à celui du médicament chez les patients présentant une fonction rénale normale.

8.7. Essais cliniques chez les patients pédiatriques (6 à < 18 ans) infectés par le VIH-1

L'innocuité de l'association FTC/TAF a été évaluée chez 50 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement et âgés de 12 à moins de 18 ans (≥ 35 kg) jusqu'à la semaine 48 (cohorte 1), ainsi que chez 23 patients pédiatriques présentant une suppression virologique âgés de 6 à moins de 12 ans (≥ 25 kg) jusqu'à la semaine 24 (cohorte 2), dans l'essai clinique ouvert GS-US-292-0106 (étude 106) dans lequel les patients ont reçu l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF en comprimé (sous forme de GENVOYA) [voir **ESSAIS CLINIQUES**]. Dans cette étude, le profil d'innocuité de DESCOVY des patients pédiatriques qui ont reçu un traitement par l'association FTC/TAF était similaire à celui du médicament chez les adultes.

Une patiente de la cohorte 1 âgée de 13 ans a présenté une uvéite non expliquée pendant qu'elle recevait GENVOYA, mais le trouble a disparu sans nécessiter l'arrêt du traitement par GENVOYA.

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

Toujours dans la cohorte 2 de l'étude 106, bien que tous les patients affichaient un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL, on a observé, à la semaine 24, une réduction de leur numération lymphocytaire CD4+ moyenne par rapport aux valeurs initiales (chez l'ensemble des patients, la numération lymphocytaire CD4+ est restée supérieure à 400 cellules/mm³) [voir **ESSAIS CLINIQUES, Résultats des études**].

Les valeurs initiales moyennes et la variation moyenne par rapport aux valeurs observées au début de l'étude en ce qui a trait à leur numération lymphocytaire CD4+ et au pourcentage de cellules CD4 de la semaine 2 à la semaine 24 sont présentées au Tableau 5.

Tableau 5. Variation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ et du pourcentage de cellules CD4 entre le début de l'étude et la semaine 24 chez les patients pédiatriques présentant une suppression virologique âgés de 6 à < 12 ans qui sont passés à l'association FTC/TAF (sous forme de GENVOYA)

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

a. Moyenne (ÉT)

8.8. Essais cliniques chez les adultes non infectés par le VIH-1

Aucune nouvelle réaction indésirable à DESCOVY n'a été identifiée dans une étude clinique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif (GS-US-412-2055 [l'étude DISCOVER]) portant sur 5 387 hommes ou femmes transgenres non infectés par le VIH-1 qui ont des relations sexuelles avec des hommes et qui ont reçu DESCOVY (N = 2 694) ou TRUVADA (N = 2 693) une fois par jour pour la prophylaxie pré-exposition au VIH-1. La durée médiane de l'exposition à DESCOVY et à TRUVADA

était de 86 et 87 semaines, respectivement. L'effet indésirable le plus fréquent chez les participants qui ont reçu DESCOVY (fréquence égale ou supérieure à 5 %, tous grades confondus) était la diarrhée (5 %). Le Tableau 6 fournit une liste des effets indésirables les plus fréquents qui sont survenus chez au moins 2 % des participants de l'un ou l'autre des groupes de traitement. La proportion de participants qui ont cessé le traitement par DESCOVY ou TRUVADA en raison d'effets indésirables, quelle que soit leur gravité, était de 1,3 % et de 1,8 %, respectivement.

Tableau 6. Effets indésirables (tous grades confondus) signalés chez \geq 2 % des participants non infectés par le VIH-1 de l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude DISCOVER

	DESCOVY (N = 2 694)	TRUVADA (N = 2 693)
Diarrhée	5 %	6 %
Nausées	4 %	5 %
Céphalées	2 %	2 %
Fatigue	2 %	3 %
Douleurs abdominales ^a	2 %	3 %

a Englobe les termes suivants : douleurs abdominales, douleur dans le haut de l'abdomen, douleur dans le bas de l'abdomen, douleur gastro-intestinale et malaise abdominal.

Anomalies de laboratoire

La fréquence des anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) survenues chez au moins 2 % des patients recevant DESCOVY au cours de l'étude DISCOVER est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7. Anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) signalées chez au moins 2 % des participants non infectés par le VIH-1 de l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude DISCOVER

Anomalie du paramètre de laboratoire ^a	DESCOVY (N = 2 694)	TRUVADA (N = 2 693)
ASAT (> 5,0 x LSN)	2 %	2 %
Cholestérol LDL (à jeun) [> 4,92 mmol/L]	2 %	1 %
Lipase ^b (\geq 3,0 x LSN)	18 %	26 %

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

b L'analyse de la lipase a été effectuée seulement chez les participants qui présentaient un taux d'amylase sérique > 1,5 x LSN.

Lipides sériques

Le Tableau 8 présente les variations des taux de cholestérol total, de cholestérol HDL, de cholestérol LDL, de triglycérides ainsi que le rapport cholestérol total / cholestérol HDL entre le début de l'étude et la semaine 48.

Tableau 8. Taux de lipides à jeun, variations moyennes par rapport au début de l'étude, signalés chez les participants non infectés par le VIH-1 recevant DESCOVY ou TRUVADA dans l'étude DISCOVER^a

	DESCOVY (N = 2 694)		TRUVADA (N = 2 693)	
	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 48	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 48
	mmol/L		mmol/L	
Cholestérol total (à jeun)	4,56 ^c	0 ^c	4,56 ^d	-0,31 ^d
Cholestérol HDL (à jeun)	1,32 ^c	-0,05 ^c	1,32 ^d	-0,13 ^d
Cholestérol LDL (à jeun)	2,67 ^e	0 ^e	2,67 ^f	-0,18 ^f
Triglycérides (à jeun)	1,23 ^c	0,10 ^c	1,25 ^d	-0,01 ^d
Rapport cholestérol total:HDL	3,7 ^c	0,2 ^c	3,7 ^d	0,1 ^d

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

b La valeur initiale et la variation par rapport au début de l'étude concernent les sujets pour lesquels il existe des valeurs au début de l'étude et à la semaine 48.

c N = 1 098

d N = 1 124

e N = 1 079

f N = 1 107

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

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

Emtricitabine

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

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

Ténofovir alafénamide

<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</i>	Œdème de Quincke, urticaire
---	-----------------------------

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1. Interactions médicament-médicament

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

Emtricitabine

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

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

Les médicaments qui entraînent une diminution de la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de FTC.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide, un composant de DESCOVY, est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments qui ont une forte incidence sur l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent entraîner des changements de l'absorption du TAF (voir le Tableau 9). Les médicaments inducteurs de l'activité de la P-gp devraient réduire l'absorption du TAF,

entraînant une diminution de sa concentration plasmatique, menant potentiellement à une perte de l'effet thérapeutique de DESCOVY et à l'apparition d'une résistance.

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

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

L'administration concomitante de DESCOVY et de médicaments qui inhibent la carboxypeptidase lysosomale (cathepsine) A peut ralentir le métabolisme du TAF en ténofovir dans les cellules cibles, ce qui peut mener à une réduction de l'effet thérapeutique de DESCOVY et à l'apparition d'une résistance (voir le Tableau 9).

Interactions établies ou autres interactions importantes possibles

DESCOVY ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant l'un des mêmes composants, soit la FTC ou le TAF; ou avec des produits contenant de la lamivudine ou du FTD; et DESCOVY ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Le Tableau 9 fournit une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes sur le plan clinique. Les interactions médicamenteuses décrites sont fondées sur les études menées sur DESCOVY ou sur ses composants (FTC et TAF) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses qui peuvent se produire avec DESCOVY. Le tableau comprend des interactions potentiellement graves, mais cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 9. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes^a

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Agents antirétroviraux : Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/cobicistat ^c	↑ ténofovir alafénamide	L'exposition au TAF augmente lorsque de l'atazanavir/du COBI est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour.
Atazanavir/ritonavir ^c	↑ ténofovir alafénamide	L'exposition au TAF augmente lorsque de l'atazanavir/du ritonavir est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour.
Darunavir/cobicistat ^c	↔ ténofovir alafénamide ↑ ténofovir ^d	L'exposition au ténofovir ^d augmente lorsque du darunavir/COBI est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
		DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour. L'exposition au TAF n'est pas affectée.
Darunavir/ritonavir ^c	↔ ténofovir alafénamide ↑ ténofovir ^d	L'exposition au ténofovir ^d augmente lorsque du darunavir/ritonavir est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour. L'exposition au TAF n'est pas affectée.
Lopinavir/ritonavir ^c	↑ ténofovir alafénamide	L'exposition au TAF augmente lorsque du lopinavir/ritonavir est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour.
Tipranavir/ritonavir	↓ ténofovir alafénamide	L'exposition au TAF augmente lorsque du tipranavir/ritonavir est utilisé en association avec DESCOVY. Il n'existe aucune donnée nous permettant de faire des recommandations en matière de dosage. L'administration concomitante avec DESCOVY n'est pas recommandée.
Autres inhibiteurs de protéase	Effet inconnu	Il n'existe aucune donnée nous permettant de faire des recommandations en ce qui concerne l'administration concomitante avec d'autres inhibiteurs de protéase.
Autres agents		
Anticonvulsivants : carbamazépine ^c oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de carbamazépine, d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne, qui sont tous des inducteurs de la P-pg, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. Il faut envisager d'administrer d'autres anticonvulsivants.
Antifongiques : itraconazole kétoconazole	↑ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole, qui sont tous deux des inhibiteurs de la P-pg, peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de TAF. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Antimycobactériens : rifabutine rifampine rifapentine*	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de rifabutine, de rifampine et de rifapentine, qui sont tous des inducteurs de la P-pg, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de DESCOVY avec la rifabutine, la rifampine et la rifapentine* n'est pas recommandée.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Produits à base d'herbes médicinales : Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur de la P-gp, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de DESCOVY et de millepertuis n'est pas recommandée.

TAF = ténofovir alafénamide

* N'est pas commercialisé au Canada

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

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

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

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

Médicaments sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec DESCOVY

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

Évaluation des interactions médicamenteuses

Études sur les interactions médicamenteuses

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

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au TAF sont indiqués au Tableau 10. Les effets du TAF sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont illustrés au Tableau 11.

Tableau 10. Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du TAF en présence du médicament administré en concomitance^a

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	TAF (mg)	N	Variation en pourcentage des paramètres pharmacocinétiques du TAF (IC à 90 %) ^b ; aucun effet = 0 %		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir	300 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 77 % (↑ 28 %, ↑ 144 %)	↑ 91 % (↑ 55 %, ↑ 135 %)	ND/S.O.
Atazanavir	300 + 150 cobicistat une fois par jour	10 une fois par jour	20	↑ 80 % (↑ 48 %, ↑ 118 %)	↑ 75 % (↑ 55 %, ↑ 98 %)	ND/S.O.
Carbamazépine	300 deux fois par jour	25 une fois par jour ^c	26	↓ 57 % (↓ 64 %, ↓ 49 %)	↓ 55 % (↓ 60 %, ↓ 49 %)	ND/S.O.
Cobicistat	150 une fois par jour	8 une fois par jour	12	↑ 183 % (↑ 120 %, ↑ 265 %)	↑ 165 % (↑ 129 %, ↑ 207 %)	ND/S.O.
Darunavir	800 + 150 cobicistat une fois par jour	25 une fois par jour ^c	11	↓ 7 % ^d (↓ 28 %, ↑ 21 %)	↓ 2 % ^d (↓ 20 %, ↑ 19 %)	ND/S.O. ^d
Darunavir	800 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 42 % ^e (↓ 4 %, ↑ 109 %)	↑ 6 % ^e (↓ 16 %, ↑ 35 %)	ND/S.O.
Dolutégravir	50 une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 24 % (↓ 12 %, ↑ 74 %)	↑ 19 % (↓ 4 %, ↑ 48 %)	ND/S.O.
Éfavirenz	600 une fois par jour	40 une fois par jour ^c	11	↓ 22 % (↓ 42 %, ↑ 5 %)	↓ 14 % (↓ 28 %, ↑ 2 %)	ND/S.O.
Lédipasvir/ sofosbuvir	90/400 une fois par jour	10 une fois par jour ^f	30	↓ 10 % (↓ 27 %, ↑ 11 %)	↓ 14 % (↓ 22 %, ↓ 5 %)	ND/S.O.
Lédipasvir/ sofosbuvir	90/400 une fois par jour	25 une fois par jour ^g	42	↑ 3 % (↓ 6 %, ↑ 14 %)	↑ 32 % (↑ 25 %, ↑ 40 %)	ND/S.O.
Lopinavir	800 + 200 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 119 % (↑ 72 %, ↑ 179 %)	↑ 47 % (↑ 17 %, ↑ 85 %)	ND/S.O.
Rilpivirine	25 une fois par jour	25 une fois par jour	17	↑ 1 % (↓ 16 %, ↑ 22 %)	↑ 1 % (↓ 6 %, ↑ 9 %)	ND/S.O.
Sertraline	50 dose unique	10 une fois par jour ^f	19	0 % (↓ 14 %, ↑ 16 %)	↓ 4 % (↓ 11 %, ↑ 3 %)	ND/S.O.
Sofosbuvir/ velpatasvir	400/100 une fois par jour	10 une fois par jour ^f	24	↓ 20 % (↓ 32 %, ↓ 6 %)	↓ 13 % (↓ 19 %, ↓ 6 %)	ND/S.O.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir	400/100/100 + 100 voxilaprèvir ^h une fois par jour	10 une fois par jour ^f	29	↓ 21 % (↓ 32 %, ↓ 8 %)	↓ 7 % (↓ 15 %, ↑ 1 %)	ND/S.O.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	TAF (mg)	N	Variation en pourcentage des paramètres pharmacocinétiques du TAF (IC à 90 %) ^b ; aucun effet = 0 %		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir	400/100/100 + 100 voxilaprèvir ^h une fois par jour	25 une fois par jour ^g	30	↑ 32 % (↑ 17 %, ↑ 48 %)	↑ 52 % (↑ 43 %, ↑ 61 %)	ND/S.O.

ND/S.O. = non disponible ou sans objet.

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

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

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

d Le pourcentage de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir (IC à 90 %) était de ↑ 216 % (↑ 200 %, ↑ 233 %) en ce qui concerne la C_{max}, de ↑ 224 % (↑ 202 %, ↑ 247 %) en ce qui concerne l'ASC_{1au}, et de ↑ 221 % (↑ 190 %, ↑ 254 %) en ce qui concerne la C_{min}.

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

f Étude menée sur GENVOYA.

g Étude menée sur ODEFSEY.

h Étude menée avec l'ajout de voxilaprèvir à 100 mg pour atteindre les expositions au voxilaprèvir prévues chez les patients infectés par le VHC.

Tableau 11. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence de TAF ou de ses composantes individuelles^a

Médicament co-administré	Dose de médicament co-administré (mg)	TAF (mg)	N	Variation en pourcentage des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré (IC à 90 %) ^b ; aucun effet = 0 %		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir	300 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↓ 2 % (↓ 11 %, ↑ 7 %)	↓ 1 % (↓ 4 %, ↑ 1 %)	0 % (↓ 4 %, ↑ 4 %)
Atazanavir	300 + 150 cobicistat une fois par jour	10 une fois par jour	20	↓ 2 % (↓ 6 %, ↑ 2 %)	↑ 6 % (↑ 1 %, ↑ 11 %)	↑ 18 % (↑ 6 %, ↑ 31 %)
Darunavir	800 + 150 cobicistat une fois par jour	25 une fois par jour ^c	11	↑ 2 % (↓ 4 %, ↑ 9 %)	↓ 1 % (↓ 8 %, ↑ 7 %)	↓ 3 % (↓ 18 %, ↑ 15 %)
Darunavir	800 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour ^c	10	↓ 1 % (↓ 9 %, ↑ 8 %)	↑ 1 % (↓ 4 %, ↑ 6 %)	↑ 13 % (↓ 5 %, ↑ 34 %)
Dolutégravir	50 une fois par jour	10 une fois par jour ^c	10	↑ 15 % (↑ 4 %, ↑ 27 %)	↑ 2 % (↓ 3 %, ↑ 8 %)	↑ 5 % (↓ 3 %, ↑ 13 %)
Lédipasvir	90/400 une fois par jour	10 une fois par jour ^e	30	↑ 65 % (↑ 53 %, ↑ 78 %)	↑ 79 % (↑ 64 %, ↑ 96 %)	↑ 93 % (↑ 74 %, ↑ 115 %)

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament co-administré	Dose de médicament co-administré (mg)	TAF (mg)	N	Variation en pourcentage des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré (IC à 90 %) ^b ; aucun effet = 0 %		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Sofosbuvir				↑ 28 % (↑ 13 %, ↑ 47 %)	↑ 47 % (↑ 35 %, ↑ 59 %)	ND/S.O.
GS-331007 ^f				↑ 29 % (↑ 24 %, ↑ 35 %)	↑ 48 % (↑ 44 %, ↑ 53 %)	↑ 66 % (↑ 60 %, ↑ 73 %)
Lédipasvir	90/400 une fois par jour	25 une fois par jour ^g	41	↑ 1 % (↓ 3 %, ↑ 5 %)	↑ 2 % (↓ 3 %, ↑ 6 %)	↑ 2 % (↓ 2 %, ↑ 7 %)
Sofosbuvir				↓ 4 % (↓ 11 %, ↑ 4 %)	↑ 5 % (↑ 1 %, ↑ 9 %)	ND/S.O.
GS-331007 ^f				↑ 8 % (↑ 5 %, ↑ 11 %)	↑ 8 % (↑ 6 %, ↑ 10 %)	↑ 10 % (↑ 7 %, ↑ 12 %)
Lopinavir	800 + 200 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour ^c	10	0 % (↓ 5 %, ↑ 6 %)	0 % (↓ 8 %, ↑ 9 %)	↓ 2 % (↓ 15 %, ↑ 12 %)
Midazolam ^d	2,5 dose unique par la bouche	25 une fois par jour	18	↑ 2 % (↓ 8 %, ↑ 13 %)	↑ 13 % (↑ 4 %, ↑ 23 %)	ND/S.O.
	1 dose unique i.v.			↓ 1 % (↓ 11 %, ↑ 11 %)	↑ 8 % (↑ 4 %, ↑ 14 %)	ND/S.O.
Norelgestromine	norgestimate 0,180/0,215/0,250 une fois par jour / éthinyl estradiol 0,025 une fois par jour	25 une fois par jour ^c	15	↑ 17 % (↑ 7 %, ↑ 26 %)	↑ 12 % (↑ 7 %, ↑ 17 %)	↑ 16 % (↑ 8 %, ↑ 24 %)
Norgestrel				↑ 10 % (↑ 2 %, ↑ 18 %)	↑ 9 % (↑ 1 %, ↑ 18 %)	↑ 11 % (↑ 3 %, ↑ 20 %)
Éthinyl estradiol				↑ 22 % (↑ 15 %, ↑ 29 %)	↑ 11 % (↑ 7 %, ↑ 16 %)	↑ 2 % (↓ 8 %, ↑ 12 %)
Rilpivirine	25 une fois par jour	25 une fois par jour	18	↓ 7 % (↓ 13 %, ↓ 1 %)	↑ 1 % (↓ 4 %, ↑ 6 %)	↑ 13 % (↑ 4 %, ↑ 23 %)
Sertraline	50 dose unique	10 une fois par jour ^e	19	↑ 1 % (↓ 6 %, ↑ 38 %)	↓ 7 % (↓ 23 %, ↑ 13 %)	ND/S.O.
Sofosbuvir	400/100 une fois par jour	10 une fois par jour ^e	24	↑ 23 % (↑ 7 %, ↑ 42 %)	↑ 3 % (↑ 24 %, ↑ 52 %)	ND/S.O.

Médicament co-administré	Dose de médicament co-administré (mg)	TAF (mg)	N	Variation en pourcentage des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré (IC à 90 %) ^b ; aucun effet = 0 %		
				C _{max}	ASC	C _{min}
GS-331007 ^f				↑ 29 % (↑ 25 %, ↑ 33 %)	↑ 48 % (↑ 43 %, ↑ 53 %)	↑ 58 % (↑ 52 %, ↑ 65 %)
Velpatasvir				↑ 30 % (↑ 17 %, ↑ 45 %)	↑ 50 % (↑ 35 %, ↑ 66 %)	↑ 60 % (↑ 44 %, ↑ 78 %)
Sofosbuvir	400/100/100 + 100 ^h une fois par jour	10 une fois par jour ^e	29	↑ 27 % (↑ 9 %, ↑ 48 %)	↑ 22 % (↑ 12 %, ↑ 32 %)	ND/S.O.
GS-331007 ^f				↑ 28 % (↑ 25 %, ↑ 32 %)	↑ 43 % (↑ 39 %, ↑ 47 %)	ND/S.O.
Velpatasvir				↓ 4 % (↓ 11 %, ↑ 4 %)	↑ 16 % (↑ 6 %, ↑ 27 %)	↑ 46 % (↑ 30 %, ↑ 64 %)
Voxilaprévir				↑ 92 % (↑ 63 %, ↑ 126 %)	↑ 171 % (↑ 130 %, ↑ 219 %)	↑ 350 % (↑ 268 %, ↑ 450 %)
Sofosbuvir	400/100/100 + 100 ^h une fois par jour	25 une fois par jour ^g	30	↓ 5 % (↓ 14 %, ↑ 5 %)	↑ 1 % (↓ 3 %, ↑ 6 %)	ND/S.O.
GS-331007 ^f				↑ 2 % (↓ 2 %, ↑ 6 %)	↑ 4 % (↑ 1 %, ↑ 6 %)	ND/S.O.
Velpatasvir				↑ 5 % (↓ 4 %, ↑ 16 %)	↑ 1 % (↓ 6 %, ↑ 7 %)	↑ 1 % (↓ 5 %, ↑ 9 %)
Voxilaprévir				↓ 4 % (↓ 16 %, ↑ 11 %)	↓ 6 % (↓ 16 %, ↑ 5 %)	↑ 2 % (↓ 8 %, ↑ 12 %)

ND/S.O. = non disponible ou sans objet.

- Toutes les études sur les interactions ont été menées auprès de volontaires en bonne santé.
- Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre 30 % et 43 %, à moins d'une indication contraire.
- Étude portant sur DESCOVY (FTC/TAF) [FTC = emtricitabine; TAF = ténofovir alafénamide].
- Un substrat sensible du CYP3A4.
- Étude menée sur GENVOYA.
- Le principal métabolite du sofosbuvir dans le sang circulant.
- Étude menée sur ODEFSEY.
- Étude menée avec l'ajout de voxilaprévir à 100 mg pour atteindre les expositions au voxilaprévir prévues chez les patients infectés par le VHC.

9.2. Interactions médicament-aliment

Emtricitabine

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

Ténofovir alafénamide

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

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

9.3. Interactions médicament-herbe médicinale

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

L'administration concomitante de DESCOVY et de millepertuis n'est pas recommandée.

9.4. Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1. Mode d'action

DESCOVY est une ADF des médicaments antiviraux FTC et TAF.

Emtricitabine

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

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

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

Ténofovir alafénamide

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

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

10.2. Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

Au cours d'une étude approfondie sur les intervalles QT/QTc portant sur 48 patients en bonne santé, le TAF à la dose thérapeutique ou à une dose suprathérapeutique 5 fois supérieure à la dose thérapeutique recommandée n'a pas affecté les intervalles QT/QTc et n'a pas allongé l'intervalle PR. On ignore l'effet de l'autre composant, la FTC, ou de l'association FTC/TAF, sur l'intervalle QT.

10.3. Pharmacocinétique

Études de biodisponibilité comparative

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

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

Absorption et biodisponibilité

À la suite de l'administration de FTC/d'hémifumarate de TAF en ADF (sous forme de comprimés) de 200 mg/25 mg avec un repas à teneur élevée en calories et en matières grasses, un délai du T_{max} moyen d'environ 1 heure a été observé, ainsi qu'une diminution respective de l' ASC_T et de la C_{max} d'environ 9 et 26 % pour la FTC lors de la comparaison du traitement administré à jeun. En ce qui concerne le TAF, un délai du T_{max} moyen d'environ 0,5 heure a été observé, ainsi qu'une augmentation de l' ASC_T d'environ 74 % et une diminution de la C_{max} d'environ 10 % pour le TAF lors de la comparaison du traitement administré à jeun.

Le statut sérologique pour le VIH n'a aucun effet sur les expositions à la FTC et au TAF chez les adultes.

Distribution

Emtricitabine

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

Ténofovir alafénamide

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

Métabolisme

Emtricitabine

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

Ténofovir alafénamide

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure du TAF chez l'homme, représentant > 80 % de la dose administrée par voie orale. Les études *in vitro* ont

montré que le TAF est métabolisé en ténofovir (principal métabolite) par la cathepsine A dans les cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) [y compris les lymphocytes et les autres cellules cibles du VIH] et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. Le ténofovir alafénamide est un substrat du P-gp et des protéines de transport de la BCRP; il est très peu métabolisé par le CYP3A4. L'exposition au TAF est restée identique à la suite de l'administration concomitante d'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A.

In vivo, le TAF est hydrolysé dans les cellules et forme le ténofovir (principal métabolite), qui se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite actif appelé ténofovir diphosphate. Au cours des études cliniques chez l'homme, une dose orale de 10 mg de TAF en ADF d'EVG/COBI/FTC/TAF a entraîné des concentrations de ténofovir diphosphate > 4 fois supérieures dans les PBMC et des concentrations de ténofovir > 90 % inférieures dans le plasma par rapport à une dose orale de 300 mg de FTD dans STRIBILD.

In vitro, le TAF n'est pas un inhibiteur des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. Il n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A4 *in vivo*.

Excrétion

Emtricitabine

L'élimination de l'emtricitabine s'effectue principalement par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Ténofovir alafénamide

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

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (≥ 6 à < 18 ans)

Traitement de l'infection par le VIH-1 : les expositions à la FTC et au TAF obtenues chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans, infectés par le VIH-1 (étude 106) étaient similaires aux expositions obtenues chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement.

Les expositions à la FTC et au TAF obtenues chez 23 patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 12 ans, infectés par le VIH-1 (≥ 25 kg) [étude 106] étaient généralement plus élevées (20 à 80 %) que celles obtenues chez les adultes infectés par le VIH-1; ces hausses n'étaient toutefois pas considérées comme pertinentes sur le plan clinique étant donné que le profil d'innocuité était comparable chez les patients adultes et pédiatriques.

Prophylaxie pré-exposition au VIH-1 : les données pharmacocinétiques sur la FTC et le TAF après l'administration de DESCOVY à des adolescents non infectés par le VIH-1 pesant au moins 35 kg ne sont pas disponibles. Les recommandations posologiques pour DESCOVY en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 chez les adolescents non infectés par le VIH-1 pesant au moins 35 kg (à l'exclusion des personnes présentant un risque lié à la pratique de relations sexuelles vaginales réceptives) sont fondées sur les données pharmacocinétiques connues chez les adolescents infectés par le VIH qui prennent de la FTC et du TAF pour traiter l'infection.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les patients infectés par le VIH dans les essais de phases II et III de l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés GENVOYA) ont montré que dans la tranche d'âge étudiée (de 8 à 82 ans), l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les expositions au TAF.

Race

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

Ténofovir alafénamide : les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du TAF parmi des patients infectés par le VIH-1 a indiqué que la race n'a eu aucune incidence cliniquement significative sur l'exposition au TAF.

Sexe

Aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique n'a été observée entre les hommes et les femmes pour la FTC et le TAF.

Insuffisance hépatique

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

Ténofovir alafénamide : on n'a pas observé de changements cliniquement pertinents de la pharmacocinétique du TAF ou de son métabolite, le ténofovir, chez les patients

atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, et aucun ajustement posologique du TAF n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère à modérée

On a évalué l'innocuité, la réponse virologique et la réponse immunologique de DESCOVY chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault de 30 à 69 mL/min) à la suite de l'administration de l'association FTC/TAF en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés GENVOYA) dans le cadre d'un essai ouvert, l'étude 112. Le profil d'innocuité de l'association FTC/TAF chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée était similaire à celui observé chez les patients dont la fonction rénale était normale.

Insuffisance rénale grave

On n'a observé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative en ce qui concerne le TAF ou le ténofovir entre les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr estimative de ≥ 15 et < 30 mL/min) dans les études de phase I portant sur le TAF. Dans une étude de phase I distincte sur la FTC seule, l'exposition à la FTC a augmenté chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave. On n'a pas établi l'innocuité de l'association FTC/TAF chez les sujets dont la clairance de la créatinine estimative est ≥ 15 mL et < 30 mL/min.

Insuffisance rénale au stade terminal

Chez 12 sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminale (ClCr estimative < 15 mL/min) sous hémodialyse d'entretien qui ont reçu l'association FTC/TAF en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés) dans le cadre de l'étude 1825, l'exposition à la FTC et au ténofovir était considérablement plus élevée que chez les sujets dont la fonction rénale était normale. Cependant, le profil d'innocuité de l'association FTC/TAF chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous hémodialyse d'entretien dans cette étude était similaire à celui obtenu chez les sujets dont la fonction rénale était normale. Aucune différence significative sur le plan clinique de la pharmacocinétique du TAF n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et ceux dont la fonction rénale était normale. Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur le TAF chez les patients dont la clairance de la créatinine estimative est < 15 mL/min qui ne sont pas sous hémodialyse d'entretien.

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

On n'a pas entièrement évalué la pharmacocinétique de la FTC et du TAF chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

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

Garder le contenant hermétiquement fermé.

Ne délivrer que dans le contenant d'origine.

Ne pas utiliser si le sceau du flacon est brisé ou manquant.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

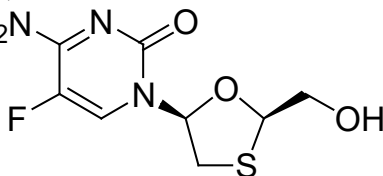
DESCOVY est une ADF de médicaments contenant de l'emtricitabine (FTC) et de l'hémifumarate de TAF. La FTC est un analogue nucléosidique de synthèse de la cytidine. Le ténofovir alafénamide, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), est un promédicament du ténofovir converti *in vivo* en ténofovir, et un analogue nucléosidique acyclique du phosphanate (nucléotide) de l'adénosine 5'-monophosphate.

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

Emtricitabine (FTC)

Substance pharmaceutique

Nom propre : emtricitabine (USAN)
Nom chimique : 5-fluoro-1-(2R,5S)-(2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)cytosine
Formule moléculaire : $C_8H_{10}FN_3O_3S$
Masse moléculaire : 247,24
Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

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

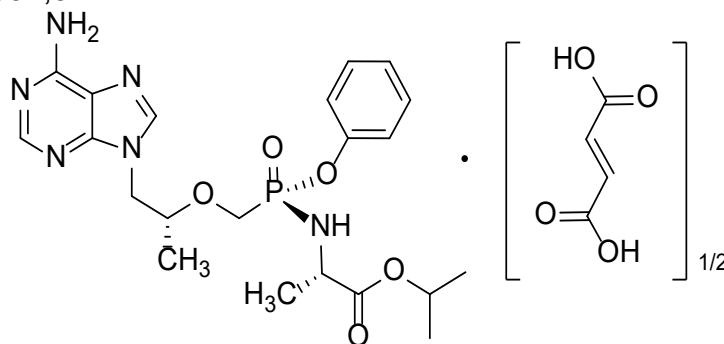
Ténofovir alafénamide (TAF)

Substance pharmaceutique

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

Masse moléculaire : 534,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

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

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1. Description des études cliniques

L'efficacité clinique de DESCOVY chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement a été établie à partir d'études menées sur l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (GENVOYA [E/C/F/TAF]). Il n'existe aucune étude sur l'innocuité et l'efficacité chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement avec DESCOVY. L'efficacité et l'innocuité de l'association FTC/TAF chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique et une insuffisance rénale au stade terminal sous hémodialyse d'entretien sont basées sur les données recueillies sur 48 semaines dans

le cadre d'une étude ouverte comportant un seul groupe, l'étude GS-US-292-1825 (étude 1825) [N = 55].

L'efficacité et l'innocuité de DESCOVY chez les hommes et les femmes transgenres non infectés par le VIH-1 qui ont des relations sexuelles avec des hommes et qui sont exposés à un risque d'infection par le VIH-1 sont basées sur les données d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif, l'étude GS-US-412-2055 (étude DISCOVER).

14.2. Études essentielles comparatives de biodisponibilité

L'étude GS-US-311-1472 était une étude croisée ouverte à répartition aléatoire et double permutation à dose unique, portant sur 100 sujets en bonne santé de sexe féminin et masculin. Elle visait à comparer la biodisponibilité de la FTC et celle du TAF résultant de l'administration d'une dose unique de DESCOVY (F/TAF) en ADF (sous forme de comprimés) de 200 mg/10 mg en concomitance avec un comprimé de COBI de 150 mg et un comprimé d'EVG de 150 mg ou d'une dose unique de GENVOYA (E/C/F/TAF) en association à dose fixe (sous forme de comprimés) de 150/150/200/10 mg avec un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses. Les données résumées figurent dans le Tableau 12.

Tableau 12. Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité pour l'étude GS-US-311-1472

Emtricitabine (FTC)
(1 x 200 mg de FTC/10 mg d'hémifumarate de TAF + 150 mg d'EVG + 150 mg de COBI ou 1 x 150 mg d'EVG/150 mg de COBI/200 mg de FTC/10 mg d'hémifumarate de TAF)
De données mesurées

Moyenne géométrique des moindres carrés
Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	9 975,14 10 159,2 (17,2)	9 991,25 10 086,8 (15,9)	99,84	98,41 – 101,29
ASC _{inf} (ng.h/mL)	10 259,33 10 535,1 (27,0)	10 191,26 10 294,4 (15,8)	100,67	98,24 – 103,16
C _{max} (ng/mL)	1 629,68 1 660,8 (20,6)	1 636,72 1 662,6 (19,1)	99,57	96,78 – 102,44
T _{max} [§] (h)	2,02 (1,00 – 5,00)	2,00 (0,75 – 5,00)		
T _{1/2} [¶] (h)	18,11 (46,8)	19,08 (57,0)		

Ténofovir alafénamide (TAF)
(1 x 200 mg de FTC/10 mg d'hémifumarate de TAF + 150 mg d'EVG + 150 mg de COBI ou 1 x 150 mg d'EVG/150 mg de COBI/200 mg de FTC/10 mg d'hémifumarate de TAF)
De données mesurées

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Moyenne géométrique des moindres carrés
Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	317,27 335,7 (34,0)	323,89 342,5 (33,8 34,0)	97,96	94,69 – 101,34
ASC _{Inf} (ng.h/mL)	330,89 352,4 (30,8)	336,49 356,7 (33,2)	98,34	94,81 – 101,99
C _{max} (ng/mL)	267,18 299,4 (49,2)	275,85 311,7 (48,4)	96,86	89,36 – 104,99
T _{max} § (h)	1,50 (0,50 – 4,00)	1,02 (0,48 – 4,00)		
T _{1/2} ¶ (h)	0,41 (39,5)	0,43 (35,4)		

* DESCOVY (200 mg de FTC/10 mg d'hémifumarate de TAF en association à dose fixe sous forme de comprimés) + 150 mg de COBI + 150 mg d'EVG sous forme de comprimés avec un régime alimentaire modéré en calories

† GENVOYA (EVG/COBI/FTC/hémifumarate de TAF) 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg en ADF sous forme de comprimés administrés avec un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

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

L'étude GS-US-311-1473 était une étude croisée ouverte à répartition aléatoire et double permutation à dose unique, portant sur 116 sujets en bonne santé de sexe féminin et masculin. Elle visait à comparer la biodisponibilité de la FTC et celle du TAF résultant de l'administration d'une dose unique de DESCOVY (F/TAF) en ADF (sous forme de comprimés) de 200 mg/25 mg ou d'une dose unique de GENVOYA (E/C/F/TAF) en ADF (sous forme de comprimés) de 150/150/200/10 mg avec un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses. Les données résumées figurent dans le Tableau 13.

Tableau 13. Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité pour l'étude GS-US-311-1473

Emtricitabine (FTC)
(1 x 200 mg de FTC/25 mg d'hémifumarate de TAF ou
1 x 150 mg d'EVG/150 mg de COBI/200 mg de FTC/10 mg d'hémifumarate de TAF)
De données mesurées

Moyenne géométrique des moindres carrés
Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	9 263,96 9 423,9 (19,3)	10 291,82 10 475,3 (19,7)	90,01	88,88 – 91,16
ASC _{Inf} (ng.h/mL)	9 490,42 9 654,6 (19,3)	10 521,69 10 706,6 (19,6)	90,20	89,06 – 91,35
C _{max} (ng/mL)	1 528,45 1 577,4 (26,8)	1 571,43 1 601,7 (19,6)	97,26	94,57 – 100,03

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

T _{max} [§] (h)	2,00 (1,00 – 5,00)	3,00 (1,00 – 5,00)		
T _{1/2} ^ψ (h)	22,31 (52,0)	21,87 (55,6)		

Ténofovir alafénamide (TAF)
(1 x 200 mg de FTC/25 mg d'hémifumarate de TAF ou
1 x 150 mg d'EVG/150 mg de COBI/200 mg de FTC/10 mg d'hémifumarate de TAF)
De données mesurées

Moyenne géométrique des moindres carrés
Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Test*	Référence [†]	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	344,12 374,0 (43,4)	343,03 369,3 (40,6)	100,32	96,48 - 104,31
ASC _{Inf} (ng.h/mL)	357,37 396,4 (42,6)	362,68 389,5 (39,3)	98,54	94,61 - 102,62
C _{max} (ng/mL)	242,52 280,5 (62,9)	234,03 267,8 (59,8)	103,63	95,46 - 112,49
T _{max} [§] (h)	1,50 (0,50 - 4,00)	1,50 (0,50 - 3,00)		
T _{1/2} ^ψ (h)	0,47 (27,1)	0,48 (38,5)		

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

† GENVOYA (EVG/COBI/FTC/hémifumarate de TAF) 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg en ADF sous forme de comprimés administrés avec un régime alimentaire modéré en calories et en matières grasses.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

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

14.3. Études cliniques chez les patients infectés par le VIH-1

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

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

Dans les études GS-US-292-0104 (étude 104) et GS-US-292-0111 (étude 111), les patients ont été affectés aléatoirement, selon un rapport 1:1, et ont reçu soit l'association FTC/TAF (N = 866), soit l'association FTC/FTD (N = 867) une fois par jour, les deux étant administrées en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (respectivement sous forme de comprimés GENVOYA et STRIBILD).

Dans les études 104 et 111, l'âge moyen était de 36 ans (fourchette de 18 à 76), 85 % des sujets étaient de sexe masculin, 57 % étaient de race blanche, 25 % étaient de race noire et 10 % étaient de race asiatique. Parmi ces patients, 19 % ont déclaré être d'origine hispanique ou latino-américaine. La concentration plasmatique moyenne initiale de l'ARN du VIH-1 était de 4,5 log₁₀ copies/mL (fourchette de 1,3 à 7,0). La numération lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 427 cellules par mm³ (fourchette de 0 à 1 360); 13 % des sujets présentaient une numération lymphocytaire

CD4+ < 200 cellules par mm³. Parmi ces patients, 23 % affichaient une charge virale initiale > 100 000 copies/mL.

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

Tableau 14. Caractéristiques démographiques et initiales regroupées des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral inscrits aux études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]	FTC+TAF (sous forme de STRIBILD) [N = 867]
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	33 (18-74)	35 (18-76)
Sexe		
Masculin	733	740
Féminin	133	127
Race		
Amérindien/natif de l'Alaska	5	8
Blanche	485	498
Noire	223	213
Natif d'Hawai/des autres îles du Pacifique	5	4
Asiatique	91	89
Autre	57	55
Caractéristiques initiales de la maladie		
Concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 (plage) log ₁₀ copies/mL	4,58 (2,57-6,89)	4,58 (1,28-6,98)
Pourcentage de sujets dont la charge virale est inférieure ou égale à 100 000 copies/mL	77,4	77,5
Pourcentage de sujets dont la charge virale est supérieure à 100 000 copies/mL et inférieure ou égale à 400 000 copies/mL	17,0	17,8
Pourcentage de sujets dont la charge virale est supérieure à 400 000 copies/mL	5,7	4,7
Numération lymphocytaire CD4+ médiane initiale/μL (fourchette)	404 (0-1 311)	406 (1-1 360)
Pourcentage de sujets dont la numération lymphocytaire CD4+ est inférieure à 200 cellules/mm ³	13,0	13,5
Statut du VIH		

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]	FTC+TAF (sous forme de STRIBILD) [N = 867]
Asymptomatique	779	800
Infection par le VIH symptomatique	53	34
SIDA	31	29
Inconnu	3	4
ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault (mL/min), médiane (Q1, Q3)	117,0 (99,6, 135,6)	113,9 (99,0, 133,6)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)		
Grade 0	778	780
Grade 1	80	67
Grade 2	8	18
Grade 3	0	1
-Manquant-	0	1

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

Résultats des études

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

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

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 15. Résultats virologiques regroupés des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à la semaine 48^a et à la semaine 144^b

	Semaine 48		Semaine 144	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) [N = 867]	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) [N = 867]
Succès virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %	84 %	80 %
Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : de -0,7 % à 4,7 %)		4,2 % (IC à 95 % : de 0,6 % à 7,8 %)	
Échec virologique ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Aucune donnée virologique à la semaine 48 ou à la semaine 144	4 %	6 %	11 %	16 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres motifs, dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Proportion (%) de sujets dont l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, par sous-groupe				
Âge				
< 50 ans	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 ans	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Sexe				
Masculin	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Féminin	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Semaine 48		Semaine 144	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) [N = 867]	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD) [N = 867]
Race				
Noire	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Autre que noire	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Charge virale au début de l'étude				
≤ 100 000 copies/mL	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 copies/mL	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Numération lymphocytaire CD4+ initiale				
< 200 cellules/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 cellules/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)

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

- a La semaine 48 se situait entre le jour 294 et le jour 377 (inclusivement).
- b La semaine 144 se situait entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclusivement).
- c Comprend les patients qui présentaient au moins 50 copies/mL à la semaine 48 ou à la semaine 144, les patients qui ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude pour cause de manque ou de perte d'efficacité, ainsi que les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un effet indésirable (EI), le décès ou le manque ou la perte d'efficacité et qui, au moment de l'abandon, présentaient une charge virale d'au moins 50 copies/mL.
- d Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour cause d'EI ou de décès à n'importe quel moment depuis le jour 1 et sur toute la période, si cela entraînait l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période précisée.
- e Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un EI, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité; par exemple, retrait du consentement, perte de vue au suivi, etc.

Dans les études 104 et 111, l'association FTC/TAF a répondu aux critères de non-infériorité relativement à l'obtention d'un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL à la semaine 48 et à la semaine 96 par rapport à l'association FTC/FTD, les deux étant administrées en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme respectivement de comprimés GENVOYA et STRIBILD). À la semaine 144, l'association FTC/TAF (sous forme de GENVOYA) s'est révélée supérieure à l'association FTC/FTD (sous forme de STRIBILD) sur le plan statistique ($p = 0,021$) en permettant l'obtention d'un ARN du VIH-1 de moins de 50 copies/mL. Dans les études 104 et 111, les IC à 95 % des différences de succès virologique entre les groupes de traitement comprenaient des valeurs nulles pour la plupart des sous-groupes évalués, ce qui laisse entendre l'absence de toute différence entre les traitements.

L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude et les semaines 48, 96 et 144 était de 230 cellules/mm³, de 280 cellules/mm³ et de 326 cellules/mm³, respectivement, chez les patients traités par l'association FTC/TAF et de 211 cellules/mm³, de 266 cellules/mm³ et de 305 cellules/mm³ chez ceux recevant l'association FTC/FTD ($p = 0,024$, $p = 0,14$ et $p = 0,06$, aux semaines 48, 96 et 144, respectivement).

Densité minérale osseuse

Dans l'analyse regroupée des études 104 et 111, on a évalué les effets de l'association FTC/TAF par rapport à ceux de l'association FTC/FTD sur la densité minérale osseuse (DMO) entre le début de l'étude et les semaines 48, 96 et 144 par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA). Comme illustré au Tableau 16, chez les patients pour lesquels il existe des valeurs au début de l'étude, et aux semaines 48, 96 et 144 (semaine 48 : N = 780 et 784 chez les patients traités par l'association FTC/TAF et N = 767 et 773 chez les patients traités par l'association FTC/FTD pour la hanche et la colonne vertébrale, respectivement; semaine 96 : N = 716 et 722 chez les patients traités par l'association FTC/TAF et N = 711 et 714 chez les patients traités par l'association FTC/FTD pour la hanche et la colonne vertébrale, respectivement; semaine 144 : N = 690 et 702 chez les patients traités par l'association FTC/TAF et N = 683 et 686 chez les patients traités par l'association FTC/FTD pour la hanche et la colonne vertébrale, respectivement), les diminutions de la DMO étaient moins importantes chez les patients traités par l'association FTC/TAF en comparaison des patients traités par l'association FTC/FTD, les deux étant administrées en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (respectivement sous forme de comprimés GENVOYA et STRIBILD).

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 16. Mesures de la densité minérale osseuse dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-01111 (analyses à la semaine 48, à la semaine 96 et à la semaine 144)

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

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Semaine 48				Semaine 96				Semaine 144			
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+FTD (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements	
Patients présentant une variation catégorique : Diminution de la DMO > 3 % Augmentation de la DMO > 3 %	27 %	46 %	--	--	26 %	48 %	--	--	30 %	49 %	--	--
	7 %	3 %			11 %	6 %			13 %	7 %		
Patients sans diminution de la DMO (≥ 0 % de variation)	34 %	17 %	--	--	37 %	21 %	--	--	39 %	22 %	--	--

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

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

Dans l'analyse regroupée des études 104 et 111, des tests de laboratoire ont été réalisés afin de comparer l'effet du TAF à celui du FTD sur des paramètres de laboratoire rénaux. Comme illustré au Tableau 17, on a observé des différences statistiquement significatives entre les groupes de traitement, qui privilégiaient le TAF dans l'obtention d'augmentations de créatinine sérique et de changements de la protéinurie, y compris le rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU), le rapport albumine/créatinine urinaire (RACU), le rapport protéine RBP/créatinine urinaire et le rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire. Aucun cas de syndrome de Fanconi ou de tubulopathie rénale proximale (TRP) n'a été observé dans le groupe de patients traités par l'association FTC/TAF jusqu'à la semaine 144.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 17. Variation des résultats des analyses de laboratoire sur la fonction rénale par rapport au début de l'étude dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 (analyses à la semaine 48, à la semaine 96 et à la semaine 144)

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

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

a Variation moyenne \pm ÉT.

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

c Variation médiane en pourcentage.

d Évaluation du RACU jusqu'à la semaine 96.

Outre les différences compilées (illustrées au Tableau 17) concernant la créatinine sérique et la protéinurie, d'autres différences dans les tests de la fonction des tubules rénaux proximaux allaient en faveur du TAF. Aux semaines 48, 96 et 144, la proportion de patients présentant une hypophosphatémie de n'importe quel grade était de 3,6 %, de 5,6 % et de 6,8 %, respectivement, chez les patients traités par l'association FTC/TAF et de 4 %, de 5,4 % et de 7,6 %, respectivement, chez les patients traités par l'association FTC/FTD, les deux étant administrées en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (respectivement sous forme de comprimés GENVOYA et STRIBILD). La variation médiane (Q1, Q3) de FePO₄ par rapport au début de l'étude était de 2,0 % (-1,2 %, 5,6 %), de 2,1 % (-1,3 %, 5,5 %) et de 3,0 % (-0,7 %, 7,2 %) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients traités par l'association FTC/TAF et de 2,6 % (-0,7 %, 6,4 %), de 2,7 % (-0,8 %, 7,0 %) et de 4,1 % (0,2 %, 8,0 %) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients traités par l'association FTC/FTD (p = 0,006, p = 0,009 et p = 0,001 aux semaines 48, 96 et 144, respectivement).

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

Variations des lipides selon les analyses de laboratoire

Aux semaines 48, 96 et 144, on a observé dans les deux groupes de traitement des augmentations par rapport au début de l'étude des paramètres des lipides à jeun, soit le cholestérol total, le cholestérol LDL direct, le cholestérol HDL et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres par rapport au début de l'étude était supérieure chez les patients traités par l'association FTC/TAF en comparaison des patients traités par l'association FTC/FTD, les deux étant administrées en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés) [p < 0,001 pour la différence de cholestérol total, de cholestérol LDL direct, de cholestérol HDL et de triglycérides à jeun entre les groupes de traitement]. La variation médiane (Q1, Q3) du rapport cholestérol total/cholestérol HDL entre le début de l'étude et les semaines 48, 96 et 144 était de 0,1 (-0,3, 0,5), de 0,1 (-0,3, 0,7) et de 0,2 (-0,3, 0,7), respectivement, chez les patients traités par l'association FTC/TAF, et de 0,0 (-0,5, 0,4), de 0,0 (-0,4, 0,5) et de 0,1 (-0,4, 0,6), respectivement, chez les patients traités par l'association FTC/FTD (p < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement aux semaines 48 et 96; p = 0,006 à la semaine 144) [voir **EFFETS INDÉSIRABLES**].

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

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

Dans le cadre de l'étude 1825, un essai clinique ouvert comportant un seul groupe, l'efficacité et l'innocuité de l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI ont été évaluées chez 55 adultes infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (ClCr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault < 15 mL/min) sous hémodialyse d'entretien pendant au moins 6 mois puis, qui sont passés à l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés). Les patients ont présenté une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) pendant au moins 6 mois avant de changer de médicament.

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

Résultats de l'étude

À la semaine 48, 81,8 % (45/55) des patients maintenaient un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après le passage à l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI. Aucune variation cliniquement significative quant aux paramètres des lipides à jeun n'a été observée chez les patients qui ont changé de médicament.

Patients pédiatriques infectés par le VIH-1

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai Dans l'étude 106, on a évalué l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'association FTC/TAF administrée avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés GENVOYA) au cours d'une étude ouverte auprès d'adolescents infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement âgés de 12 à moins de 18 ans (> 35 kg) [N = 50] jusqu'à la semaine 48, et auprès de patients pédiatriques présentant une suppression virologique âgés de 6 à moins de 12 ans (≥ 25 kg) [N = 23] jusqu'à la semaine 24.

Cohorte 1 : adolescents n'ayant jamais reçu de traitement (de 12 à moins de 18 ans et pesant 35 kg ou plus)

Les patients de la cohorte 1 avaient un âge moyen de 15 ans (fourchette de 12 à 17 ans), 44 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient de race noire. Au début de l'étude, l'ARN plasmatique moyen du VIH-1 était de 4,6 log₁₀ copies/mL, la numération lymphocytaire CD4+ médiane était de 456 cellules/mm³ (fourchette de 95 à 1 110), et le pourcentage médian des

lymphocytes CD4+ était de 23 % (fourchette de 7 % à 45 %). Vingt-deux pour cent des patients affichaient une concentration plasmatique initiale d'ARN du VIH-1 >100 000 copies/mL, comme l'indique le Tableau 18.

Cohorte 2 : enfants présentant une suppression virologique (de 6 à moins de 12 ans et pesant 25 kg ou plus)

Les patients de la cohorte 2 avaient un âge moyen de 10 ans (fourchette de 8 à 11 ans) et affichaient un poids corporel initial moyen de 31,6 kg (fourchette de 26 à 58 kg), 39 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 13 % étaient asiatiques et 78 % étaient de race noire. Au début de l'étude, la numération lymphocytaire CD4+ médiane était de 969 cellules/mm³ (fourchette de 603 à 1 421), et le pourcentage médian des lymphocytes CD4+ était de 39 % (fourchette de 30 % à 51 %). Les 23 patients affichaient une concentration plasmatique initiale d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, comme l'indique le Tableau 18.

Tableau 18. Caractéristiques démographiques et initiales des adolescents infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement (cohorte 1) et des enfants présentant une suppression virologique (cohorte 2) dans l'étude GS US 292-0106

	Cohorte 1	Cohorte 2
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 50]	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 23]
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	15 (12-17)	10 (8-11)
Sexe		
Masculin	22	9
Féminin	28	14
Race		
Asiatique	6	3
Noire	44	18
Blanche	0	2
IMC (kg/m ²), médiane (Q1, Q3)	20,0 (18,1, 23,1)	15,9 (15,2, 18,1)
Caractéristiques initiales de la maladie		
ARN du VIH-1 (log ₁₀ copies/mL), médiane (Q1, Q3)	4,65 (4,25, 4,94)	s. o.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Cohorte 1	Cohorte 2
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 50]	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 23]
ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL	11	0
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	0	23
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/ μ L), médiane (Q1, Q3)	456 (332, 574)	969 (843, 1 087)
Mode d'infection (facteurs de risque du VIH)		
Rapports hétérosexuels	12	0
Rapports homosexuels	8	0
Injection intraveineuse de drogue	1	0
Transmission verticale	32	23
Statut du VIH		
Asymptomatique	42	23
Infection par le VIH symptomatique	8	0
CICr estimée par la formule de Schwartz (mL/min/1,73 m ²), médiane (Q1, Q3)	156 (129,0, 185,0)	150,0 (134,7, 165,6)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)		
Grade 0	48	22
Grade 1	1	1
Grade 2	1	0
Grade 3	0	0

FTC = emtricitabine; TAF = ténofovir alafénamide

Résultats des études

Cohorte 1 : adolescents n'ayant jamais reçu de traitement (de 12 à moins de 18 ans et pesant 35 kg ou plus)

À la semaine 24, sur les 23 patients chez qui l'on a évalué l'efficacité, 91 % avaient obtenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, et à la semaine 48, 92 % (46/50) avaient obtenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, ce qui est similaire aux taux de réponse constatés dans les essais portant sur des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement. L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude, la semaine 24 et la semaine 48 était de 212 et de

224 cellules par mm³, respectivement. Selon l'algorithme Snapshot, deux patients ont connu un échec virologique à la semaine 24 et 3 des 50 patients présentaient un échec virologique à la semaine 48; on n'a observé aucune résistance émergente à la FTC et au TAF jusqu'aux semaines 24 et 48.

On a évalué l'innocuité auprès de 50 patients de la cohorte 1 à la semaine 24 et à la semaine 48 (ces patients avaient reçu l'association FTC/TAF [10 mg] administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF [sous forme de comprimés GENVOYA] pendant 24 et 48 semaines). On a évalué la DMO par DXA chez 47 patients dans la colonne vertébrale aux semaines 24 et 48, ainsi que chez 45 et 44 patients dans le corps entier moins la tête (CEMT) aux semaines 24 et 48, respectivement. La DMO moyenne (ÉT) a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 24 de +1,6 % (3,9 %) dans la colonne lombaire et de +0,6 % (2,5 %) dans le CEMT. La DMO moyenne (ÉT) a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 48 de +4,2 % (5,0 %) dans la colonne lombaire et de +1,3 % (2,7 %) dans le CEMT.

Cohorte 2 : enfants présentant une suppression virologique (de 6 à moins de 12 ans et pesant 25 kg ou plus)

À la semaine 24, la suppression virologique s'est maintenue (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) chez tous les patients (23/23) de la cohorte 2 après leur passage à l'association FTC/TAF (10 mg) administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (sous forme de comprimés GENVOYA). La variation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24 était de -150 cellules/mm³. Aucune résistance émergente n'a été observée jusqu'à la semaine 24.

Parmi les patients de la cohorte 2 qui disposaient de mesures au début de l'étude et à la semaine 24, on a évalué la DMO par DXA chez 21 patients dans la colonne vertébrale et chez 23 patients dans le CEMT. La DMO moyenne (ÉT) a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 24 de +2,9 % (4,9 %) dans la colonne vertébrale et de +1,7 % (2,5 %) dans le CEMT.

14.4. Études cliniques chez les adultes non infectés par le VIH-1 exposés à un risque d'infection par le VIH-1 (prophylaxie pré-exposition)

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

On a évalué l'efficacité et l'innocuité de DESCOVY pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 dans le cadre d'une étude multinationale à répartition aléatoire et à double insu (DISCOVER) visant à comparer DESCOVY une fois par jour (FTC/TAF à 200 mg/25 mg; N = 2 670) et TRUVADA (FTC/TDF à 200 mg/300 mg; N = 2 665) chez des hommes (N = 5 262) ou des femmes transgenres (N = 73) séronégatifs pour le VIH qui ont des relations sexuelles avec des hommes et sont exposés à un risque d'infection par le VIH-1. Les signes d'un comportement à risque lors de l'admission à l'étude comprenaient au moins l'un des comportements suivants : au moins deux

relations sexuelles anales sans condom avec différents partenaires au cours des 12 dernières semaines ou un diagnostic de gonorrhée/chlamydie rectales ou de syphilis au cours des 24 dernières semaines. L'âge médian des participants était de 34 ans (fourchette de 18 à 76); 84 % étaient de race blanche, 9 %, de race noire, 4 %, de race asiatique et 24 %, d'origine hispanique ou latino-américaine. Au début de l'étude, 905 (17 %) participants ont indiqué qu'ils recevaient TRUVADA en prophylaxie pré-exposition; 465 d'entre eux ont été répartis au hasard pour recevoir DESCOVY.

Aux semaines 4 et 12, puis toutes les 12 semaines par la suite, tous les participants ont reçu le traitement de référence des services locaux de prévention du VIH-1, y compris un test de dépistage du VIH-1, une évaluation de l'observance, des évaluations de l'innocuité, des conseils sur la réduction du risque, des condoms, la prise en charge des infections transmissibles sexuellement et une évaluation du comportement sexuel.

Résultats de l'étude

Les participants de l'étude ont maintenu un risque élevé de contracter le VIH-1 par voie sexuelle, les taux de gonorrhée rectale (DESCOVY : 22/100 personnes-années; TRUVADA : 21/100 personnes-années), de chlamydie rectale (28/100 personnes-années dans les deux groupes de traitement) et de syphilis (10/100 personnes-années dans les deux groupes de traitement) étant élevés au cours de l'étude.

Le principal paramètre d'évaluation était la fréquence des cas documentés d'infection par le VIH-1 par 100 personnes-années chez les participants répartis au hasard pour recevoir DESCOVY ou TRUVADA (avec une durée minimale de suivi de 48 semaines et au moins 50 % des participants faisant l'objet d'un suivi de 96 semaines). DESCOVY s'est révélé non inférieur à TRUVADA pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 (Tableau 19). Les résultats étaient similaires entre les sous-groupes d'âge, de race, d'utilisation de TRUVADA en prophylaxie pré-exposition au début de l'étude et d'identité de genre.

Tableau 19. Résultats sur l'infection par le VIH-1 dans l'étude DISCOVER – ensemble d'analyse intégral

	DESCOVY (N = 2 670)	TRUVADA (N = 2 665)	Rapport des taux (IC à 95 %)
	4 370 personnes- années	4 386 personnes- années	
Cas d'infection par le VIH-1, n (%)	7 (0,26 %)	15 (0,56 %)	
Taux d'infection par le VIH-1 par 100 personnes-années	0,16	0,34	0,468 (0,19 à 1,15 ^a)

IC = intervalle de confiance

a Marge de non-infériorité : 1,62

Parmi les 22 participants ayant reçu un diagnostic d'infection par le VIH-1, il y avait 5 cas soupçonnés d'infection au départ avant l'admission à l'étude (DESCOVY : 1; TRUVADA : 4). Dans une sous-étude pharmacocinétique cas-témoins portant sur les concentrations intracellulaires de médicaments à l'étude dans les globules rouges et le nombre estimé de doses quotidiennes mesurés par l'analyse de gouttes de sang séché, les concentrations intracellulaires médianes de TFV-DP étaient considérablement plus faibles chez les participants infectés par le VIH-1 au moment du diagnostic que chez les participants non infectés du groupe témoin. Les résultats ont montré une corrélation positive entre l'efficacité de la prophylaxie pré-exposition et l'observance de la posologie quotidienne dans les deux groupes.

Densité minérale osseuse

Dans l'étude DISCOVER, on a évalué par DXA les variations de la DMO par rapport aux valeurs initiales. Les variations observées à la semaine 48 sont résumées dans le Tableau 20.

Tableau 20. Mesures de la densité minérale osseuse dans l'étude DISCOVER (semaine 48)

	DESCOVY	TRUVADA	Différence entre les traitements
Analyse DXA de la hanche	N = 158	N = 158	
Variation moyenne en pourcentage de la DMO	0,2 %	-1,0 %	1,12 % p < 0,001
Participants présentant une variation catégorique :			
Diminution de la DMO ≥ 3 %	4 %	18 %	-
Augmentation de la DMO ≥ 3 %	9 %	6 %	
Patients sans diminution de la DMO (≥ aucun % de changement)	50 %	34 %	-
Analyse DXA de la colonne lombaire	N = 159	N = 160	
Variation moyenne en pourcentage de la DMO	0,5 %	-1,1 %	1,61 % p < 0,001
Participants présentant une variation catégorique :			
Diminution de la DMO ≥ 3 %	10 %	27 %	-
Augmentation de la DMO ≥ 3 %	17 %	9 %	
Patients sans diminution de la DMO (≥ aucun % de changement)	61 %	33 %	-

Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire

Dans l'étude DISCOVER, des tests ont été réalisés afin de comparer l'effet du TAF à celui du FTD sur des paramètres de laboratoire rénaux. Comme le montre le Tableau 21, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement quant aux variations des fonctions glomérulaire et des tubules rénaux proximaux qui allaient en faveur du TAF.

Tableau 21. Variation des résultats des analyses de laboratoire sur la fonction rénale par rapport aux valeurs initiales dans l'étude DISCOVER (semaine 48)

	DESCOVY N = 2 694	TRUVADA N = 2 693	Différence entre les traitements
Créatinine sérique (mmol/L) ^a	-0,001 ± 0,009	0,001 ± 0,010	p < 0,001
CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault (mL/min) ^a	2,0 ± 15,84	-2,0 ± 15,79	p < 0,001
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^b	0,2 %	19,9 %	p < 0,001
Rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaires ^b	-10,7 %	15,3 %	p < 0,001

a Variation moyenne ± ÉT.

b Variation médiane en pourcentage.

Les participants pour lesquels il existe des données sur la fonction rénale mesurées en laboratoire à la semaine 48, qui recevaient TRUVADA en prophylaxie pré-exposition au début de l'étude et qui ont été répartis au hasard pour recevoir DESCOVY (N = 433) présentaient une augmentation moyenne (± ÉT) de la CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault de 3,8 mL/min (14,90), alors que ceux qui ont été répartis au hasard pour recevoir TRUVADA (N = 400) présentaient une diminution moyenne de la CICr estimée de 0,6 mL/min (15,98) [p < 0,001].

Variations des lipides selon les analyses de laboratoire

On a constaté des réductions minimales ou une absence de variation par rapport aux valeurs initiales dans le groupe DESCOVY en ce qui concerne les taux moyens de cholestérol total, de cholestérol LDL direct et de cholestérol HDL à jeun, tandis que des réductions modestes ont été observées dans le groupe TRUVADA à la semaine 48 (p < 0,002 pour la différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne le cholestérol total, le cholestérol LDL direct et le cholestérol HDL à jeun). Aucune variation significative entre le début de l'étude et la semaine 48 n'a été observée quant au rapport cholestérol total / cholestérol HDL (DESCOVY : 0,1 [-0,2 à 0,5] et TRUVADA : 0,1 [-0,3 à 0,5]), et il n'y avait pas de différence entre DESCOVY et TRUVADA.

15. MICROBIOLOGIE

Activité antivirale

Emtricitabine : on a évalué l'activité antivirale de la FTC vis-à-vis d'isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 dans des lignées de cellules lymphoblastoïdes, dans la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et dans les cellules mononuclées de sang périphérique primaires. Les valeurs de la concentration efficace à 50 % (CE₅₀) de la FTC étaient d'environ 0,0013 à 0,64 µM. L'emtricitabine a affiché une activité antivirale en culture cellulaire vis-à-vis des clades A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (la valeur CE₅₀ se situait entre 0,007 et 0,075 µM) et une activité antivirale propre à la souche contre le VIH-2 (valeurs de la CE₅₀ de 0,007 à 1,5 µM).

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

Ténofovir alafénamide : on a évalué l'activité antivirale du TAF vis-à-vis d'isolats cliniques et d'isolats de laboratoire du VIH-1 de sous-type B dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes, les PBMC, les monocytes et macrophages primaires et les lymphocytes T CD4. Les valeurs de la CE₅₀ pour le TAF se situaient entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a affiché une activité antivirale en culture cellulaire vis-à-vis de tous les groupes du VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la CE₅₀ entre 0,10 et 12,0 nM), et une activité propre à la souche vis-à-vis du VIH-2 (valeur de la CE₅₀ entre 0,91 et 2,63 nM). Dans l'ensemble, le TAF a fait preuve d'une activité antivirale puissante contre les groupes/sous-types de VIH-1 qui ont été évalués.

Dans le cadre d'une étude sur le TAF portant sur un large groupe de représentants des principales catégories de médicaments anti-VIH approuvés (INTI, INNTI, inhibiteurs du transfert de brin de l'intégrase ou iTBI et inhibiteurs de protéase), on a observé des effets additifs à synergiques. On n'a observé aucun antagonisme pour ces associations.

Activité prophylactique sur un modèle primate non humain de transmission du VIH

Emtricitabine et ténofovir alafénamide : l'activité prophylactique de l'association FTC et TAF administrée quotidiennement par voie orale a été évaluée lors d'une étude contrôlée menée sur des macaques qui ont reçu une inoculation intra-rectale du virus chimérique VIS/VIH-1 (virus de l'immunodéficience simienne-humaine ou SHIV) une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 19 semaines (n = 6) et lors d'une étude contrôlée sur des macaques à queue de cochon qui ont reçu une inoculation intra-vaginale du SHIV une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 16 semaines (n = 6). Les six macaques et cinq des six macaques à queue de cochon qui ont reçu l'association FTC et TAF à des doses entraînant une exposition des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) correspondant à celle observée chez l'humain à une dose de 200 mg de FTC et de 25 mg de TAF sont restés

séronégatifs pour les anticorps anti-SHIV et ont obtenu un résultat négatif au test d'ARN du SHIV à tous les tests d'exposition virale.

Résistance

En culture cellulaire

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

Ténofovir alafénamide : des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite au TAF ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les isolats du VIH-1 sélectionnés par le TAF exprimaient une mutation K65R dans la RTase du VIH-1; en outre, on a également observé une mutation temporaire K70E dans la RTase du VIH-1. Les isolats du VIH-1 affichant une substitution K65R présentent une sensibilité réduite de faible niveau à l'abacavir, à la FTC, au TAF, au ténofovir et à la lamivudine. Les études de sélection de résistance au médicament *in vitro* portant sur le TAF n'ont montré aucune apparition d'augmentations de la résistance supérieures à 2,5 fois après 6 mois passés en culture.

Dans les essais cliniques

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement : dans une analyse regroupée de patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux qui recevaient l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés dans le cadre des études de phase III 104 et 111, on a effectué le génotypage d'isolats plasmatiques du VIH-1 provenant de tous les patients dont le taux d'ARN du VIH-1 ≥ 400 copies/mL au moment de la confirmation de l'échec virologique, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. À la semaine 144, on a observé l'apparition d'une ou de plusieurs mutations primaires de l'EVG, de la FTC ou du TAF associées à la résistance chez 12 des 22 patients pour lesquels les données de génotypage pouvaient être évaluées par rapport aux isolats appariés en début de l'étude et à l'échec du traitement par l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (12 patients sur 866 [1,4 %]), par rapport à 12 isolats à l'échec du traitement sur 20 provenant de patients pour lesquels il existe des données génotypiques mesurables dans le groupe de traitement par l'association FTC/FTD, administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF (12 patients sur 867 [1,4 %]). Sur les 12 patients présentant l'apparition d'une résistance dans le groupe recevant l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés, les mutations survenues en cours de traitement par l'association FTC/TAF étaient les mutations M184V/I (N = 11) et K65R/N (N = 2) dans la transcriptase inverse et les mutations T66T/A/I/V (N = 2), E92Q (N = 4), Q148Q/R (N = 1) et N155H (N = 2) dans l'intégrase. Sur les 12 patients présentant l'apparition d'une résistance dans le groupe recevant l'association FTC/FTD administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés, les mutations survenues en cours de

traitement par l'association FTC/FTD étaient les mutations M184V/I (N = 9) et K65R/N (N = 4) et L210W (N = 1) dans la transcriptase inverse et les mutations E92Q/V (N = 4), Q148R (N = 2) et N155H/S (N = 3) dans l'intégrase.

Les analyses phénotypiques de patients faisant partie de la population sur laquelle porte l'analyse finale de la résistance ont révélé que 8 des 22 patients (36 %) traités par l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés présentaient des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite au FTC en comparaison de 7 des 20 patients pour lesquels il existe des données (35 %) traités par l'association FTC/FTD administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés. Un patient traité par l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés (1 sur 22 [4,5 %]) et 2 patients traités par l'association FTC/FTD administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés (2 sur 20 pour lesquels il existe des données [10 %]) présentaient une sensibilité réduite au ténofovir. Finalement, 7 des 22 patients (32 %) présentaient une sensibilité réduite à l'EVG dans le cadre du traitement par l'association FTC/TAF administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés en comparaison de 7 des 20 patients (35 %) recevant l'association FTC/FTD administrée en concomitance avec de l'EVG et du COBI en ADF sous forme de comprimés.

Chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique : lors d'une analyse à la semaine 96 portant sur des patients présentant une suppression virologique qui ont passé de l'association FTC/FTD à DESCOVY tout en conservant leur troisième agent antirétroviral (GS-US-311-1089), 1 des 4 patients analysés dans le groupe prenant DESCOVY+un troisième agent (1 sur 333 [0,3 %]) ont développé M184V dans la transcriptase inverse au cours des 48 premières semaines, avec une susceptibilité réduite à la FTC. Dans le groupe prenant l'association FTC/FTD+un troisième agent, aucun des 3 patients analysés n'a développé de résistance (0 sur 333 [0 %]) à un composant de son régime posologique.

Adultes non infectés par le VIH-1 et exposés à un risque d'infection par le VIH-1 : dans l'étude DISCOVER menée auprès d'hommes et de femmes transgenres non infectés par le VIH-1 qui ont des relations sexuelles avec des hommes, qui sont exposés à un risque d'infection par le VIH-1 et qui reçoivent DESCOVY ou TRUVADA en prophylaxie pré-exposition au VIH-1, on a effectué un génotypage chez les participants qui se sont révélés infectés au cours de l'étude et dont le taux d'ARN du VIH-1 était ≥ 400 copies/mL (6 des 7 participants recevaient DESCOVY et 13 des 15 participants recevaient TRUVADA). Avec environ 4 370 et 4 386 personnes-années de suivi (87 semaines, médiane) dans les groupes DESCOVY et TRUVADA, respectivement, l'apparition de mutations associées à la résistance n'a été observée chez aucun des six participants infectés par le VIH-1 dans le groupe DESCOVY, par rapport à quatre des 13 participants infectés par le VIH-1 dans le groupe TRUVADA. Il y avait quatre cas soupçonnés d'infection par le VIH-1 au départ dans le groupe

TRUVADA; la mutation associée au médicament à l'étude qui est apparue en cours de traitement chez ces participants était la mutation M184V.

Résistance croisée

On a constaté ni résistance croisée à la FTC ou au ténofovir dans les isolats du VIH-1 résistants à l'élvitégravir ni résistance croisée à l'EVG dans les isolats résistants à la FTC ou au ténofovir.

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

Ténofovir alafénamide : les mutations K65R et K70E ont entraîné une sensibilité réduite à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à la FTC et au ténofovir, mais pas à la zidovudine. Le VIH-1 résistant à de multiples nucléosides et exprimant une mutation T69S par double insertion ou un complexe de mutation Q151M, y compris la mutation K65R, ont affiché une sensibilité réduite au TAF.

Le VIH-1 contenant les mutations K103N ou Y181C associées à la résistance aux INNTI était sensible au TAF. Le VIH-1 contenant des mutations associées à la résistance aux PI, comme les mutations M46I, I54V, V82F/T et L90M, était sensible au TAF.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Généralités

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

Ténofovir alafénamide

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

Les organes cibles étaient les reins et les os. Les effets sur les reins comprenaient la basophilie corticale tubulaire et la caryomégalie des cellules tubulaires chez le rat et le chien; à cela s'ajoutait la dégénération/régénération corticale tubulaire chez le chien. Ces effets ne semblaient avoir aucune incidence significative sur la fonction rénale, sauf en ce qui concernait la réduction potentiellement apparentée du calcitriol sérique (1,25-dihydroxyvitamine D3) qui pourrait être impliquée dans les effets sur les os (voir ci-dessous). Les effets sur les os associés au TAF comprenaient une diminution de la densité minérale osseuse et de la teneur en minéraux observées chez le rat et le chien.

Au cours de l'étude de 9 mois chez le chien, le squelette des animaux qui recevaient une dose de 18/12 mg/kg/jour (environ 47 fois l'exposition clinique, en fonction de l'ASC) n'a pas atteint la maturité. La DSENO respective chez le rat et le chien était de 25 mg/kg/jour (environ 13 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC) et de 2 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). Ces effets étaient partiellement réversibles à la suite de l'arrêt du traitement.

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

Carcinogénèse

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

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

Mutagenèse

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

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

Effets toxiques sur la reproduction

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

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

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

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrDESCOVY^{MD}

Comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide*

*sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

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

Importantes mises en garde et précautions

- **Des « crises ou poussées » d'infection par le virus de l'hépatite B, au cours desquelles la maladie réapparaît soudainement de manière plus grave qu'avant, peuvent se produire si vous êtes atteint d'hépatite B et cessez de prendre Descovy. Ne cessez pas de prendre Descovy sans consulter votre médecin. Si vous cessez de prendre Descovy, avertissez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau, anormal ou en voie d'aggravation que vous observez après l'arrêt du traitement. Après que vous aurez cessé de prendre Descovy, votre médecin devra continuer de vérifier votre santé et de prendre des échantillons de sang afin de vérifier votre foie. Descovy n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.**
- **Descovy doit être utilisé pour la prophylaxie pré-exposition uniquement si vous êtes séronégatif pour le VIH-1 avant et pendant le traitement. Informez votre professionnel de la santé si vous avez récemment eu une maladie ressemblant à une grippe. Votre professionnel de la santé procédera à des tests pour confirmer que vous êtes séronégatif pour le VIH-1 avant et pendant le traitement par Descovy.**

Pourquoi Descovy est-il utilisé?

Descovy est utilisé :

- pour traiter l'infection par le VIH chez les adultes et les enfants qui pèsent au moins 25 kg (55 lb);

- pour aider à réduire le risque d'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents qui pèsent au moins 35 kg (77 lb). C'est ce qu'on appelle la prophylaxie pré-exposition ou PrEP.
 - **Descovy** pour la prophylaxie pré-exposition n'est pas destiné aux personnes nées femmes (sexe féminin attribué à la naissance) qui présentent un risque d'infection par le VIH-1 lié à la pratique de relations sexuelles vaginales parce que son efficacité n'a pas fait l'objet d'études.

Descovy est destiné aux personnes qui ne sont pas infectées par un VIH qui résiste à **Descovy**.

Descovy n'a pas été étudié chez les enfants infectés par le VIH-1 qui pèsent moins de 25 kg (55 lb) ni chez les enfants non infectés par le VIH-1 qui pèsent moins de 35 kg (77 lb).

Comment Descovy agit-il?

Utilisation de Descovy pour traiter l'infection par le VIH-1 :

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

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

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

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

Utilisation de Descovy en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 :

Descovy agit plus efficacement pour réduire le risque de contracter le VIH-1 lorsque les médicaments se trouvent dans votre circulation sanguine avant que vous ne soyez exposé au VIH-1. Continuez d'adopter des pratiques sexuelles sans risque. Utilisez des préservatifs pour réduire le risque de contact sexuel avec des liquides organiques

comme le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas.

Quels sont les ingrédients de Descovy?

Ingrédients médicinaux : emtricitabine et ténofovir alafénamide*

(*sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide).

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

Descovy se présente dans les formes posologiques suivantes :

Descovy est offert en comprimés.

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

N'utilisez pas Descovy si :

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

Ne prenez pas Descovy en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 si :

- **vous êtes déjà atteint du VIH-1.** Si vous êtes séropositif pour le VIH-1, vous devez prendre d'autres médicaments contre le virus avec **Descovy** pour traiter le VIH-1. **Descovy** à lui seul ne constitue pas un traitement complet contre le VIH-1.
- **vous ne connaissez pas votre statut sérologique pour le VIH-1.** Il se peut que vous soyez déjà séropositif pour le VIH-1. Vous devez prendre d'autres médicaments contre le virus avec **Descovy** pour traiter l'infection par le VIH-1

Descovy ne peut aider à réduire le risque d'infection par le VIH-1 qu'avant que vous soyez infecté.

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

- êtes atteint d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et que vous prenez **Descovy**. Votre infection par le VHB peut empirer (crise ou poussées) et les symptômes s'aggraver si vous cessez de prendre **Descovy** (voir l'encadré **Importantes mises en garde et précautions** et le tableau des **effets secondaires graves**);
- avez des antécédents de pancréatite (enflure du pancréas). Si vous commencez à manifester des symptômes de pancréatite, comme des nausées, des vomissements et de graves douleurs à l'estomac ou dans le dos, prenez contact avec votre médecin;
- avez des problèmes de reins. Des problèmes de reins, notamment de l'insuffisance rénale, sont survenus chez des patients traités par le ténofovir. Si vous avez des problèmes de reins et que vous prenez **Descovy** avec certains médicaments comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens, vos problèmes de reins pourraient s'aggraver;
- avez des antécédents de fracture osseuse, de perte osseuse ou d'ostéoporose. Une perte osseuse est survenue chez certaines personnes traitées par **Descovy**;
- manifestez une acidose lactique (hauts niveaux d'acide dans le sang). Consultez le tableau des **effets secondaires graves** pour en voir les symptômes, et prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous les voyez apparaître;
- avez de graves problèmes de foie, y compris une hypertrophie du foie ou une stéatose hépatique. Consultez le tableau des **effets secondaires graves** pour en voir les symptômes, et prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous les voyez apparaître.

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

Ne cessez pas de prendre **Descovy** sans consulter d'abord votre médecin.

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

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir :

On ignore si **Descovy** peut nuire à votre enfant à naître. Vous et votre médecin déciderez si vous devriez prendre **Descovy**.

Registre de femmes enceintes : il existe un registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral pendant la grossesse. Ce registre recueille des renseignements au sujet de votre santé et de celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez **Descovy**, discutez avec votre médecin de la participation à ce registre.

Si vous allaitez ou prévoyez le faire :

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

Glycémie et taux de lipides

Le traitement contre le VIH pourrait faire augmenter votre glycémie (sucre) ou le taux de gras (lipides) dans votre sang. Votre médecin pourrait demander des analyses sanguines pour vous.

Avant de prendre Descovy en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 :

- Vous devez être séronégatif pour le VIH-1 avant de commencer à prendre **Descovy**. Vous devez vous soumettre à un test pour vous assurer que vous n'êtes pas déjà infecté par le VIH-1.
- Ne prenez pas **Descovy** en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 à moins d'avoir reçu la confirmation que vous êtes séronégatif pour le VIH-1.
- De nombreux tests de dépistage du VIH-1 peuvent ne pas détecter que vous êtes infecté par le VIH-1 si vous avez contracté le virus récemment. Si vous avez des symptômes semblables à ceux de la grippe, vous pourriez avoir contracté récemment le VIH-1. Informez votre professionnel de la santé si vous avez eu des symptômes apparentés à ceux de la grippe dans le mois qui a précédé le début du traitement par **Descovy** ou à tout autre moment pendant le traitement par **Descovy**. Les symptômes d'une nouvelle infection par le VIH-1 comprennent la fatigue, la fièvre, les douleurs articulaires ou musculaires, les maux de tête, le mal de gorge, les vomissements ou la diarrhée, une éruption cutanée, des sueurs nocturnes ou un gonflement des ganglions lymphatiques dans le cou ou l'aîne.

Pendant que vous prenez Descovy en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 :

- **Vous devez rester séronégatif pour le VIH-1 afin de continuer à prendre Descovy en prophylaxie pré-exposition au VIH-1. Il est important que vous vous soumettiez à un test de dépistage du VIH-1 au moins tous les 3 mois ou à la fréquence recommandée par votre professionnel de la santé pendant le traitement par Descovy.**
- Si vous devenez séropositif pour le VIH-1, vous devrez prendre d'autres médicaments en plus de **Descovy** pour traiter le VIH-1. **Descovy** à lui seul ne constitue pas un traitement complet contre le VIH-1.

Si vous êtes infecté par le VIH-1 et prenez uniquement Descovy, l'infection par le VIH-1 peut devenir plus difficile à traiter avec le temps.

Évitez les comportements qui peuvent augmenter le risque de contracter une infection par le VIH ou toute autre infection transmissible sexuellement (ITS), ou qui peuvent augmenter le risque de transmettre ces virus à d'autres personnes :

- Il est important de ne pas réutiliser ni de partager des aiguilles ou du matériel d'injection.
- Ne partagez pas d'articles d'hygiène personnelle, comme les brosses à dents ou les lames de rasoir, car ils peuvent avoir été en contact avec du sang ou des liquides organiques.
- Si vous n'êtes pas protégé, ne vous adonnez à aucun type de relation sexuelle. Adoptez toujours des pratiques sexuelles plus sûres en utilisant un préservatif en latex ou en polyuréthane pour réduire le risque de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.

Consultez votre professionnel de la santé en cas de questions sur la façon d'éviter d'être infecté par le VIH ou d'autres ITS, ou sur la façon d'éviter de transmettre l'infection à d'autres personnes. Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs, etc.

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

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

- Adéfovir (HEPSERA^{MD}).

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

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

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

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

Comment prendre Descovy

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

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour vous réapprovisionner lorsque votre quantité de **Descovy** commence à s'épuiser. Si vous prenez **Descovy** comme traitement contre le VIH-1, ceci est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Si vous ne prenez pas régulièrement **Descovy** comme le médecin l'a prescrit, le VIH pourrait devenir plus difficile à traiter.

Si vous êtes sous dialyse, prenez votre dose quotidienne de **Descovy** après la séance de dialyse.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous.

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

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

Si vous prenez Descovy en prophylaxie pré-exposition au VIH-1 :

- vous devez également utiliser d'autres méthodes pour réduire le risque de contracter d'autres ITS;
- prenez **Descovy** chaque jour, pas uniquement lorsque vous pensez avoir été exposé au VIH-1.

Dose habituelle :

Pour le traitement de l'infection par le VIH-1

Adultes et enfants pesant au moins 25 kg :

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

Pour la prévention de l'infection par le VIH-1 (prophylaxie pré-exposition)

Adultes et enfants pesant au moins 35 kg :

- La dose de **Descovy** est d'un comprimé à 200/25 mg une fois par jour par voie orale (par la bouche).
- Essayez de prendre le comprimé tous les jours à la même heure. Avalez-le avec beaucoup d'eau.
- Prenez **Descovy** avec ou sans aliments.

Surdosage

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

Dose oubliée

Il est important de n'omettre aucune dose. Si vous oubliez une dose de **Descovy** et moins de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle vous prenez

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

Si vous prenez **Descovy** en prophylaxie pré-exposition au VIH-1, l'oubli de doses augmente le risque de contracter l'infection par le VIH-1.

Quels sont les effets secondaires possibles de Descovy?

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

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

- Nausées.
- Diarrhée.
- Maux de tête.
- Fatigue.

Autres effets secondaires possibles :

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

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

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

- Température élevée (fièvre), rougeur, éruption cutanée ou enflure;
- Douleurs articulaires ou musculaires;

- Engourdissement ou faiblesse qui commence dans les mains et les pieds et qui se propage jusqu'au tronc;
- Palpitations (douleur à la poitrine) ou rythme cardiaque rapide.

Si vous remarquez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, parlez-en immédiatement à votre médecin.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<p><u>RARE</u> Effet : acidose lactique Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême • Douleur musculaire inhabituelle • Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements • Sensation inhabituelle de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • Vertiges ou étourdissements • Rythme cardiaque rapide ou irrégulier • Respiration rapide et profonde 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	
<p><u>TRÈS RARE</u> Effet : crises d'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ 	

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ 	
<p><u>TRÈS RARE</u> Effet : hépatotoxicité (graves troubles hépatiques) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de lipides dans le foie) Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par la population canadienne en signalant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada (devenir séropositif pour le VIH-1 pendant le traitement par **Descovy** pour la prophylaxie pré-exposition est considéré comme un effet secondaire). Votre déclaration peut aider à relever de nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements sur l'innocuité du produit.

Il y a trois façons de signaler ces effets :

- en ligne à MedEffet, à l'adresse www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html;
 - en composant le 1 866 234-2345 (sans frais);
 - en remplissant un Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en l'envoyant :
 - par télécopieur au numéro 1 866 678-6789 (sans frais);
 - par la poste, à l'adresse : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
- Des étiquettes affranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur peuvent être obtenus auprès de MedEffet, à l'adresse www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html.

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

Entreposage :

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

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

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés au patient. Vous pouvez les trouver sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.gilead.ca) ou vous pouvez composer le 1-866-207-4267.

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

Dernière révision : 27 novembre 2020

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404

États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga, ON L5N 2W3

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

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

© 2020, Gilead Sciences, Inc.

e177688-GS-006