

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR COMPRIS

**PrDESCOVY<sup>MD</sup>**

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

Date d'approbation initiale :  
28 avril 2016

Date de révision :  
23 septembre 2019

N° de contrôle de la présentation : 221256

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Indications (1)	09/2019
Indications, Pédiatrie (1.1)	09/2019
Posologie et administration, Considérations posologiques (4.1)	09/2019
Posologie et administration, Posologie recommandée et modification posologique (4.2)	09/2019
Mises en garde et précautions, Immunitaire (7)	05/2019
Mises en garde et précautions, Musculosquelettique (7)	09/2019
Mises en garde et précautions, Pédiatrie (7.1)	09/2019

## 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 (≥ 25 kg) .....	4
1.2. Gériatrie (≥ 65 ans).....	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	4
3. ENCADRÉ « IMPORTANTES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ».....	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	5
4.1. Considérations posologiques .....	5
4.2. Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3. Dose oubliée.....	7
5. SURDOSAGE .....	7
6. FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	8
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1. Populations particulières .....	11
7.1.1. Patients co-infectés par le VIH et le VHB.....	11
7.1.2. Femmes enceintes .....	12
7.1.3. Femmes qui allaitent .....	12
7.1.4. Pédiatrie (< 25 kg).....	13
7.1.5. Gériatrie (≥ 65 ans).....	13
8. EFFETS INDÉSIRABLES\ .....	13
8.1. Aperçu des effets indésirables du médicament.....	13
8.2. Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques .....	14
8.3. Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %) .....	15
8.4. Anomalies de laboratoire.....	15
8.5. Essais cliniques chez les patients qui présentent une suppression virologique .....	18

8.6.	Essais cliniques chez les patients atteints d'insuffisance rénale .....	18
8.7.	Essais cliniques chez les patients pédiatriques (6 à < 18 ans).....	18
8.8.	Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation.....	19
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
9.1.	Interactions médicament-médicament .....	20
9.2.	Interactions médicament-aliment.....	28
9.3.	Interactions médicament-herbe médicinale.....	28
9.4.	Effets du médicament sur les essais de laboratoire.....	28
10.	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	28
10.1.	Mode d'action .....	28
10.2.	Pharmacodynamique.....	29
10.3.	Pharmacocinétique.....	29
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....	33
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		34
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	34
14.	ESSAIS CLINIQUES .....	35
14.1.	Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai .....	35
14.2.	Résultats des études .....	40
15.	MICROBIOLOGIE .....	52
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	55
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....		58

## DESCOVY<sup>MD</sup>

### Comprimés (emtricitabine et ténofovir alafénamide\*)

\* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1. INDICATIONS

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  $\geq 25$  kg.

#### 1.1. Pédiatrie ( $\geq 25$ kg)

Les profils d'innocuité et d'efficacité de DESCOVY chez les enfants 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 chez les enfants pesant moins de 25 kg n'ont pas été établies.

#### 1.2. Gériatrie ( $\geq 65$ 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.

### 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 patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. L'arrêt du traitement par DESCOVY chez les patients co-infectés par le VIH-1 et 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 patients co-infectés par le VIH-1 et 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**).

### 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1. Considérations posologiques

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**).

#### 4.2. Posologie recommandée et modification posologique

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 de 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 <sup>a</sup> Darunavir avec ritonavir ou COBI <sup>a</sup> Lopinavir avec ritonavir
DESCOVY 200/25 mg une fois par jour	Dolutégravir, éfavirenz, maraviroc, névirapine, rilpivirine, raltégravir

a L'atazanavir avec le COBI et le darunavir avec le COBI n'ont pas été évalués 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.

### **Pédiatrie (< 25 kg)**

DESCOVY n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques pesant < 25 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**

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

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

DESCOVY n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques 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 patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### 4.3. Dose oubliée

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

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

## 5. SURDOSAGE

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

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

### Emtricitabine

L'expérience clinique aux doses supérieures à la dose thérapeutique 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

Veillez 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.**

**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<sup>MD</sup>, BIKTARVY<sup>MD</sup>, COMPLERA<sup>MD</sup>, EMTRIVA<sup>MD</sup>, GENVOYA<sup>MD</sup>, ODEFSEY<sup>MD</sup> STRIBILD<sup>MD</sup>, Symtuza<sup>MC</sup>, TRUVADA<sup>MD</sup> et VEMLIDY<sup>MC</sup>); ou avec des produits contenant de la lamivudine (3TC<sup>MD</sup>, Combivir<sup>MD</sup>, Kivexa<sup>MD</sup>, Triumeq<sup>MD</sup> et Trizivir<sup>MD</sup>) ou du fumarate de ténofovir disoproxil (FTD) (ATRIPLA<sup>MD</sup>, COMPLERA<sup>MD</sup>, STRIBILD<sup>MD</sup>, TRUVADA<sup>MD</sup> et VIREAD<sup>MD</sup>); et DESCOVY ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA<sup>MD</sup>).**

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



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.

## **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 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'élvitégravir (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, 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. Patients co-infectés par le VIH et le VHB**

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

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

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

### 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  $\geq 100$  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  $\geq 400$  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

**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 dont la mère reçoit un traitement par 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 reçoit un traitement par 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 (< 25 kg)

L'innocuité et l'efficacité de DESCOVY chez les enfants pesant moins de 25 kg n'ont pas été établies.

#### 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 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**).

## 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 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 (grades 2 à 4) signalés chez  $\geq 1$  % 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 %

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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup> (≥ 3,0 x LSN)	4 %	8 %	5 %	8 %
Globules rouges dans l'urine (hématurie) (> 75 globules rouges/HPF)	< 2 %	2 %	3 %	3 %

Comprimés de 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  $> 1,5 \times \text{LSN}$  (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 hypolipémiants au début de l'étude (respectivement 2 % et 3 %). Des pourcentages comparables de sujets dans chaque groupe de traitement ont commencé à prendre des hypolipémiants jusqu'à la semaine 144, 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-292-0111a (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 <sup>b</sup> à la semaine 48	Début de l'étude	Variation <sup>b</sup> à la semaine 48	Début de l'étude	Variation <sup>c</sup> à la semaine 144	Début de l'étude	Variation <sup>c</sup> 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 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 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 (CICr 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 (CICr estimée de  $\geq 80$  mL/min). Les résultats en matière d'innocuité étaient comparables jusqu'à la semaine 144 (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

### **8.7. Essais cliniques chez les patients pédiatriques (6 à < 18 ans)**

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 ( $\geq 35$  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 ( $\geq 25$  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/mm<sup>3</sup>) (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 <sup>3</sup> )	966 (201,7) <sup>a</sup>	-162	-125	-162	-150
CD4 (%)	40 (5,3) <sup>a</sup>	+0,5 %	-0,1 %	-0,8 %	-1,5 %

a. Moyenne (ÉT)

### 8.8. 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 6](#)). 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, [Tableau 6](#)).

### 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 6](#) 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 6. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes<sup>a</sup>**

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Commentaire clinique
<b>Agents antirétroviraux : Inhibiteurs de protéase</b>		
Atazanavir/cobicistat <sup>c</sup>	↑ 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 <sup>c</sup>	↑ 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.

<b>Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration<sup>b</sup></b>	<b>Commentaire clinique</b>
Darunavir/cobicistat <sup>c</sup>	↔ ténofovir alafénamide ↑ ténofovir <sup>d</sup>	L'exposition au ténofovir <sup>d</sup> augmente lorsque du darunavir/COBI est utilisé en association avec DESCOVY. La dose recommandée de DESCOVY est de 200/10 mg une fois par jour. L'exposition au TAF n'est pas affectée.
Darunavir/ritonavir <sup>c</sup>	↔ ténofovir alafénamide ↑ ténofovir <sup>d</sup>	L'exposition au ténofovir <sup>d</sup> 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 <sup>c</sup>	↑ 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.
<b>Autres agents</b>		
<b>Anticonvulsivants :</b> carbamazépine 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.
<b>Antifongiques :</b> 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.
<b>Antimycobactériens :</b> 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,

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 <sup>b</sup>	Commentaire clinique
		la rifampine et la rifapentine* n'est pas recommandée.
<b>Produits à base d'herbes médicinales :</b> Millepertuis (Hypericum perforatum)	↓ 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, éthynyl 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 7](#). Les effets du TAF sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont illustrés au [Tableau 8](#).

**Tableau 7. Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du TAF en présence du médicament administré en concomitance<sup>a</sup>**

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 %) <sup>b</sup> ; aucun effet = 0 %		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
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 <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	11	↓ 7 % <sup>d</sup> (↓ 28 %, ↑ 21 %)	↓ 2 % <sup>d</sup> (↓ 20 %, ↑ 19 %)	ND/S.O. <sup>d</sup>
Darunavir	800 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour	10	↑ 42 % <sup>e</sup> (↓ 4 %, ↑ 109 %)	↑ 6 % <sup>e</sup> (↓ 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 <sup>c</sup>	11	↓ 22 % (↓ 42 %, ↑ 5 %)	↓ 14 % (↓ 28 %, ↑ 2 %)	ND/S.O.
Lédipasvir/ sofosbuvir	90/400 une fois par jour	10 une fois par jour <sup>f</sup>	30	↓ 10 % (↓ 27 %, ↑ 11 %)	↓ 14 % (↓ 22 %, ↓ 5 %)	ND/S.O.
Lédipasvir/ sofosbuvir	90/400 une fois par jour	25 une fois par jour <sup>g</sup>	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 <sup>f</sup>	19	0 % (↓ 14 %, ↑ 16 %)	↓ 4 % (↓ 11 %, ↑ 3 %)	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 %) <sup>b</sup> ; aucun effet = 0 %		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Sofosbuvir/velpatasvir	400/100 une fois par jour	10 une fois par jour <sup>f</sup>	24	↓ 20 % (↓ 32 %, ↓ 6 %)	↓ 13 % (↓ 19 %, ↓ 6 %)	ND/S.O.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir	400/100/100 + 100 voxilaprèvir <sup>h</sup> une fois par jour	10 une fois par jour <sup>f</sup>	29	↓ 21 % (↓ 32 %, ↓ 8 %)	↓ 7 % (↓ 15 %, ↑ 1 %)	ND/S.O.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir	400/100/100 + 100 voxilaprèvir <sup>h</sup> une fois par jour	25 une fois par jour <sup>g</sup>	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<sub>max</sub>, de ↑ 224 % (↑ 202 %, ↑ 247 %) en ce qui concerne l'ASC<sub>tau</sub>, et de ↑ 221 % (↑ 190 %, ↑ 254 %) en ce qui concerne la C<sub>min</sub>.

e Le pourcentage de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir (IC à 90 %) était de ↑ 142 % (↑ 98 %, ↑ 195 %) en ce qui concerne la C<sub>max</sub>, ↑ 105 % (↑ 54 %, ↑ 172 %) en ce qui concerne l'ASC<sub>inf</sub>.

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 8. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence de TAF ou de ses composantes individuelles<sup>a</sup>**

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 %) <sup>b</sup> ; aucun effet = 0 %		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
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 <sup>c</sup>	11	↑ 2 % (↓ 4 %, ↑ 9 %)	↓ 1 % (↓ 8 %, ↑ 7 %)	↓ 3 % (↓ 18 %, ↑ 15 %)
Darunavir	800 + 100 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour <sup>c</sup>	10	↓ 1 % (↓ 9 %, ↑ 8 %)	↑ 1 % (↓ 4 %, ↑ 6 %)	↑ 13 % (↓ 5 %, ↑ 34 %)

## 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 %) <sup>b</sup> ; aucun effet = 0 %		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Dolutégravir	50 une fois par jour	10 une fois par jour <sup>c</sup>	10	↑ 15 % (↑ 4 %, ↑ 27 %)	↑ 2 % (↓ 3 %, ↑ 8 %)	↑ 5 % (↓ 3 %, ↑ 13 %)
Lédipasvir	90/400 une fois par jour	10 une fois par jour <sup>e</sup>	30	↑ 65 % (↑ 53 %, ↑ 78 %)	↑ 79 % (↑ 64 %, ↑ 96 %)	↑ 93 % (↑ 74 %, ↑ 115 %)
Sofosbuvir				↑ 28 % (↑ 13 %, ↑ 47 %)	↑ 47 % (↑ 35 %, ↑ 59 %)	ND/S.O.
GS-331007 <sup>f</sup>				↑ 29 % (↑ 24 %, ↑ 35 %)	↑ 48 % (↑ 44 %, ↑ 53 %)	↑ 66 % (↑ 60 %, ↑ 73 %)
Lédipasvir	90/400 une fois par jour	25 une fois par jour <sup>g</sup>	41	↑ 1 % (↓ 3 %, ↑ 5 %)	↑ 2 % (↓ 3 %, ↑ 6 %)	↑ 2 % (↓ 2 %, ↑ 7 %)
Sofosbuvir				↓ 4 % (↓ 11 %, ↑ 4 %)	↑ 5 % (↑ 1 %, ↑ 9 %)	ND/S.O.
GS-331007 <sup>f</sup>				↑ 8 % (↑ 5 %, ↑ 11 %)	↑ 8 % (↑ 6 %, ↑ 10 %)	↑ 10 % (↑ 7 %, ↑ 12 %)
Lopinavir	800 + 200 ritonavir une fois par jour	10 une fois par jour <sup>c</sup>	10	0 % (↓ 5 %, ↑ 6 %)	0 % (↓ 8 %, ↑ 9 %)	↓ 2 % (↓ 15 %, ↑ 12 %)
Midazolam <sup>d</sup>	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 / éthinyli estradiol 0,025 une fois par jour	25 une fois par jour <sup>c</sup>	15	↑ 17 % (↑ 7 %, ↑ 26 %)	↑ 12 % (↑ 7 %, ↑ 17 %)	↑ 16 % (↑ 8 %, ↑ 24 %)
Norgestrel				↑ 10 % (↑ 2 %, ↑ 18 %)	↑ 9 % (↑ 1 %, ↑ 18 %)	↑ 11 % (↑ 3 %, ↑ 20 %)
Éthinyli 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 %)

## 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 %) <sup>b</sup> ; aucun effet = 0 %		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Sertraline	50 dose unique	10 une fois par jour <sup>e</sup>	19	↑ 1 % (↓ 6 %, ↑ 38 %)	↓ 7 % (↓ 23 %, ↑ 13 %)	ND/S.O.
Sofosbuvir	400/100 une fois par jour	10 une fois par jour <sup>e</sup>	24	↑ 23 % (↑ 7 %, ↑ 42 %)	↑ 3 % (↑ 24 %, ↑ 52 %)	ND/S.O.
GS-331007 <sup>f</sup>				↑ 29 % (↑ 25 %, ↑ 33 %)	↑ 48 % (↑ 43 %, ↑ 53 %)	↑ 58 % (↑ 52 %, ↑ 65 %)
Velpatasvir				↑ 30 % (↑ 17 %, ↑ 45 %)	↑ 50 % (↑ 35 %, ↑ 66 %)	↑ 60 % (↑ 44 %, ↑ 78 %)
Sofosbuvir	400/100/100 + 100 <sup>h</sup> une fois par jour	10 une fois par jour <sup>e</sup>	29	↑ 27 % (↑ 9 %, ↑ 48 %)	↑ 22 % (↑ 12 %, ↑ 32 %)	ND/S.O.
GS-331007 <sup>f</sup>				↑ 28 % (↑ 25 %, ↑ 32 %)	↑ 43 % (↑ 39 %, ↑ 47 %)	ND/S.O.
Velpatasvir				↓ 4 % (↓ 11 %, ↑ 4 %)	↑ 16 % (↑ 6 %, ↑ 27 %)	↑ 46 % (↑ 30 %, ↑ 64 %)
Voxilaprèvir				↑ 92 % (↑ 63 %, ↑ 126 %)	↑ 171 % (↑ 130 %, ↑ 219 %)	↑ 350 % (↑ 268 %, ↑ 450 %)
Sofosbuvir	400/100/100 + 100 <sup>h</sup> une fois par jour	25 une fois par jour <sup>g</sup>	30	↓ 5 % (↓ 14 %, ↑ 5 %)	↑ 1 % (↓ 3 %, ↑ 6 %)	ND/S.O.
GS-331007 <sup>f</sup>				↑ 2 % (↓ 2 %, ↑ 6 %)	↑ 4 % (↑ 1 %, ↑ 6 %)	ND/S.O.
Velpatasvir				↑ 5 % (↓ 4 %, ↑ 16 %)	↑ 1 % (↓ 6 %, ↑ 7 %)	↑ 1 % (↓ 5 %, ↑ 9 %)
Voxilaprèvir				↓ 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.

- h. 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  $\gamma$ ; on n'a constaté aucun signe de toxicité pour les mitochondries *in vitro* et *in vivo*.

### **Ténofovir alafénamide**

Le ténofovir alafénamide est un promédicament de phosphonamidate du ténofovir (analogue du 2'-désoxyadénosine monophosphate) et diffère du 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  $\gamma$ . 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.

### **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 CYP3A *in vivo*.

## **Excrétion**

### ***Emtricitabine***

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

### ***Ténofovir alafénamide***

Le ténofovir alafénamide est éliminé après avoir été métabolisé en ténofovir. Le ténofovir est éliminé 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)**

Les expositions à la FTC et au TAF obtenues chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans (étude 106) étaient similaires aux expositions obtenues chez des adultes 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 ( $\geq 25$  kg) (étude 106) étaient généralement plus élevées (20 à 80 %) que celles obtenues chez les adultes; 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.

### **Gériatrie ( $\geq 65$ 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**

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



On a évalué l'innocuité, la réponse virologique et la réponse immunologique de DESCOVY chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale légère à modérée (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 DESCOVY chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée était similaire à celui observé chez les patients dont la fonction rénale était normale.

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

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

## **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

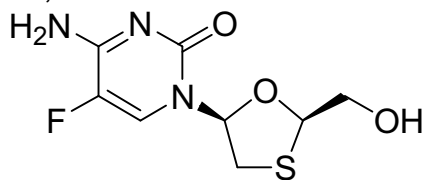
### 13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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 <sub>8</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
Masse moléculaire :	247,24
Formule développée :	

##### Propriétés physicochimiques :

Description :	L'emtricitabine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.
Solubilité :	La solubilité est d'environ 112 mg/mL dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de distribution (log P) est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

#### Ténofovir alafénamide (TAF)

## **Substance pharmaceutique**

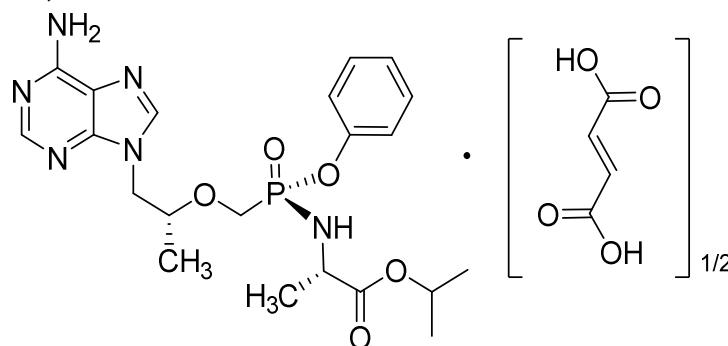
Nom propre : Hémifumarate de ténofovir alafénamide  
Fumarate de ténofovir alafénamide (USAN)

Nom chimique : L-alanine, N-((S)-(((1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-méthyléthoxy)méthyl)phénoxyphosphinyl)-, 1-méthyléthyl ester, (2E)-2-butènedioate (2:1)

Formule moléculaire :  $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot 1/2(C_4H_4O_4)$

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

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

L'efficacité clinique de DESCOVY chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement a été établie à partir d'études menées sur l'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 n'ayant jamais suivi de traitement avec DESCOVY.

#### **Études essentielles comparatives de biodisponibilité**

L'étude GS-US-311-1472 était une étude croisée ouverte à répartition aléatoire et double permutation à dose unique, portant sur 100 sujets en bonne santé de sexe féminin et masculin. Elle visait à comparer la biodisponibilité de la FTC et celle du TAF résultant de l'administration d'une dose unique de DESCOVY (F/TAF) en ADF (sous

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide\*)

\* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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 9](#).

**Tableau 9. 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 <sub>T</sub> (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 <sub>Inf</sub> (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 <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,02 (1,00 – 5,00)	2,00 (0,75 – 5,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>¶</sup> (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

Moyenne géométrique des moindres carrés

Moyenne arithmétique (% de CV)

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

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide\*)

\* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

---

† 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.

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 10](#).

**Tableau 10. 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 <sup>†</sup>	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC <sub>T</sub> (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 <sub>inf</sub> (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 <sub>max</sub> (ng/mL)	1 528,45 1 577,4 (26,8)	1 571,43 1 601,7 (19,6)	97,26	94,57 – 100,03
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,00 (1,00 – 5,00)	3,00 (1,00 – 5,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>ψ</sup> (h)	22,31 (52,0)	21,87 (55,6)		

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide\*)

\* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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 <sub>T</sub> (ng.h/mL)	344,12 374,0 (43,4)	343,03 369,3 (40,6)	100,32	96,48 - 104,31
ASC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	357,37 396,4 (42,6)	362,68 389,5 (39,3)	98,54	94,61 - 102,62
C <sub>max</sub> (ng/mL)	242,52 280,5 (62,9)	234,03 267,8 (59,8)	103,63	95,46 - 112,49
T <sub>max</sub> § (h)	1,50 (0,50 - 4,00)	1,50 (0,50 - 3,00)		
T <sub>1/2</sub> ¶ (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.

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

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

Dans les études GS-US-292-0104 (étude 104) et GS-US-292-0111 (étude 111), les patients ont été affectés aléatoirement, selon un rapport 1:1, et ont reçu soit 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 log<sub>10</sub> copies/mL (fourchette de 1,3 à 7,0). La numération lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 427 cellules par mm<sup>3</sup> (fourchette de 0 à 1 360); 13 % des sujets présentaient une numération lymphocytaire CD4+ < 200 cellules par mm<sup>3</sup>. 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 11](#).

**Tableau 11. 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**

	<b>FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)</b>	<b>FTC+TAF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)</b>
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
Âge médian, ans (fourchette)	33 (18-74)	35 (18-76)
<b>Sexe</b>		
Masculin	733	740
Féminin	133	127
<b>Race</b>		
Amérindien/natif de l'Alaska	5	8
Blanche	485	498
Noire	223	213
Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique	5	4
Asiatique	91	89
Autre	57	55
<b>Caractéristiques initiales de la maladie</b>		
Concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 (plage) log <sub>10</sub> 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 <sup>3</sup>	13,0	13,5
<b>Statut du VIH</b>		
Asymptomatique	779	800
Infection par le VIH symptomatique	53	34
SIDA	31	29
Inconnu	3	4
CICr estimée par la méthode de Cockcroft-Gault (mL/min), médiane (Q1, Q3)	117,0 (99,6, 135,6)	113,9 (99,0, 133,6)

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide\*)

\* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	<b>FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)</b>	<b>FTC+TAF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)</b>
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

## 14.2. 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/ $\mu$ L, de 50 à 199 cellules/ $\mu$ L ou  $\geq 200$  cellules/ $\mu$ 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 12](#).



Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide\*)

\* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

**Tableau 12. Résultats virologiques regroupés des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à la semaine 48<sup>a</sup> et à la semaine 144<sup>b</sup>**

	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)
<b>Succès virologique</b> 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 %)	
<b>Échec virologique</b> ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL <sup>c</sup>	4 %	4 %	5 %	4 %
<b>Aucune donnée virologique à la semaine 48 ou à la semaine 144</b>	4 %	6 %	11 %	16 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	2 %	4 %	9 %	11 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	1 %	< 1 %	1 %	1 %
<b>Proportion (%) de sujets dont l'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL, par sous-groupe</b>				
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 <sup>3</sup>	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	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/mm<sup>3</sup>, de 280 cellules/mm<sup>3</sup> et de 326 cellules/mm<sup>3</sup>, respectivement, chez les patients traités par l'association FTC/TAF et de 211 cellules/mm<sup>3</sup>, de 266 cellules/mm<sup>3</sup> et de 305 cellules/mm<sup>3</sup> 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 13](#), 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 13. 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 14](#), 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 14. 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 ( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	31 %	37 %	p = 0,022	36 %	41 %	p = 0,034	40 %	45 %	p = 0,027
Rapport protéine/créatinine urinaires (RPCU) <sup>c</sup>	-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) <sup>c</sup>	-4,7 %	7,1 %	p < 0,001	-5,2 %	4,9 %	p < 0,001	d	d	d
Rapport protéine RBP/ créatinine urinaires <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	-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 14](#)) 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 FePO<sub>4</sub> 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 pédiatriques

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 ( $\geq$  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 log<sub>10</sub> copies/mL, la numération lymphocytaire CD4+ médiane était de 456 cellules/mm<sup>3</sup> (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 15](#).

### 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/mm<sup>3</sup> (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 15](#).

**Tableau 15. 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)
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
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 <sup>2</sup> ), médiane (Q1, Q3)	20,0 (18,1, 23,1)	15,9 (15,2, 18,1)
<b>Caractéristiques initiales de la maladie</b>		
ARN du VIH-1 (log <sub>10</sub> copies/mL), médiane (Q1, Q3)	4,65 (4,25, 4,94)	s. o.
ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL	11	0
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	0	23
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/μL), médiane (Q1, Q3)	456 (332, 574)	969 (843, 1 087)
<b>Mode d'infection (facteurs de risque du VIH)</b>		
Rapports hétérosexuels	12	0
Rapports homosexuels	8	0
Injection intraveineuse de drogue	1	0
Transmission verticale	32	23
<b>Statut du VIH</b>		
Asymptomatique	42	23

	Cohorte 1	Cohorte 2
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 50)	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 23)
Infection par le VIH symptomatique	8	0
ClCr estimée par la formule de Schwartz (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), 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 mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup>. 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.

## 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 % (CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>50</sub> se situait entre 0,007 et 0,075 µM) et une activité antivirale propre à la souche contre le VIH-2 (valeurs de la CE<sub>50</sub> 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 CE<sub>50</sub> 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 CE<sub>50</sub> entre 0,10 et 12,0 nM), et une activité propre à la souche vis-à-vis du VIH-2 (valeur de la CE<sub>50</sub> 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.

## **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 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  $\geq 400$  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 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.

### **Résistance croisée**

On a constaté ni résistance croisée à la FTC ou au ténofovir dans les isolats du VIH-1 résistants à l'élvitgravir 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 accueilleraient 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 rejets de souris



exposées quotidiennement depuis le stade prénatal (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) environ 60 fois plus élevées que les expositions chez l'homme à la dose journalière recommandée de 200 mg.

**Ténofovir alafénamide** : on n'a constaté aucun effet sur la fertilité, 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<sup>MD</sup>**

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 également atteint d'hépatite B et cessez de prendre Descovy. Ne cessez pas de prendre Descovy sans consulter votre médecin. Si vous cessez de prendre Descovy, avertissez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau, anormal ou en voie d'aggravation que vous observez après l'arrêt du traitement. Après que vous aurez cessé de prendre Descovy, votre médecin devra continuer de vérifier votre santé et de prendre des échantillons de sang afin de vérifier votre foie. Descovy n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.**

**Pourquoi Descovy est-il utilisé?**

**Descovy** est utilisé pour traiter les personnes infectées par le VIH. **Descovy** est destiné aux adultes et aux enfants qui pèsent au moins 25 kg (55 lb).

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

**Comment Descovy agit-il?**

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

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

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

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

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

### **Quels sont les ingrédients de Descovy?**

Ingrédients médicinaux : emtricitabine et ténofovir alafénamide\*

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

Les comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés gris sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du 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?**).

**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 également atteint d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) en même temps que vous prenez **Descovy**. Votre infection par le VHB peut empirer (crise ou poussées) et les symptômes s'aggraver si vous cessez de prendre **Descovy** (voir l'encadré **Importantes mises en garde et précautions** et le tableau des **effets secondaires graves**);
- avez des antécédents de pancréatite (enflure du pancréas). Si vous commencez à manifester des symptômes de pancréatite, comme des nausées, des vomissements et de graves douleurs à l'estomac ou dans le dos, prenez contact avec votre médecin;
- avez 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 premièrement votre médecin.

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

**Autres mises en garde que vous devriez connaître :**

***Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir :***

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

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

***Si vous allaitez ou prévoyez le faire :***

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

**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.

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

- Adéfovir (HEPSERA<sup>MD</sup>).

**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 <sup>MD</sup> ), Epitol <sup>MD</sup> , Tegreto <sup>MD</sup> ), oxcarbazépine (Trilepta <sup>MD</sup> ), phénobarbital et phénytoïne (Dilantin <sup>MD</sup> )
Antifongiques	kétoconazole (Nizoral <sup>MD</sup> ), itraconazole (Sporanox <sup>MD</sup> )
Antimycobactériens	rifampine (Rifater <sup>MD</sup> , Rifamate <sup>MD</sup> , Rofact <sup>MD</sup> , Rifadin <sup>MD</sup> ), rifapentine (Priftin <sup>MD</sup> )
Antirétroviraux	tipranavir (Aptivus <sup>MD</sup> )
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. Ceci est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Si vous ne prenez pas régulièrement **Descovy** comme le médecin l'a prescrit, le VIH pourrait devenir plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous.

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

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

### **Dose habituelle :**

#### Adultes et enfants 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.

### **Surdosage**

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

### **Dose oubliée**

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

### **Quels sont les effets secondaires possibles de Descovy?**

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

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

- Nausées.
- Diarrhée.
- Céphalées.
- Fatigue.

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 contre le VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui se cachaient dans votre organisme depuis longtemps.

Des maladies auto-immunes (lorsque votre système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme) peuvent aussi apparaître après que vous avez commencé à prendre vos médicaments pour traiter l'infection par le VIH, par exemple, la maladie de Graves (qui touche la thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou l'hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les maladies auto-immunes peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Soyez attentif 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><b><u>RARE</u></b>  <b>Effet : acidose lactique</b>  <b>Symptômes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême</li> <li>• Douleur musculaire inhabituelle</li> <li>• Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements</li> <li>• Sensation inhabituelle de froid, particulièrement aux bras et aux jambes</li> <li>• Vertiges ou étourdissements</li> <li>• Rythme cardiaque rapide ou irrégulier</li> <li>• Respiration rapide et profonde</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>	
<p><b><u>TRÈS RARE</u></b>  <b>Effet : crises d'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament</b>  <b>Symptômes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux)</li> <li>• Urine foncée</li> <li>• Décoloration des selles</li> <li>• Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps</li> <li>• Nausées</li> <li>• Douleurs au bas de l'estomac</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>	

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide\*)

\* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

### Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme / 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	
<b><u>TRÈS RARE</u></b> <b>Effet : hépatotoxicité (graves troubles hépatiques) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de lipides dans le foie)</b> <b>Symptômes :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux)</li><li>• Urine foncée</li><li>• Décoloration des selles</li><li>• Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps</li><li>• Nausées</li><li>• Douleurs au bas de l'estomac</li></ul>		<p style="text-align: center;">✓</p> <p style="text-align: center;">✓</p> <p style="text-align: center;">✓</p> <p style="text-align: center;">✓</p> <p style="text-align: center;">✓</p> <p style="text-align: center;">✓</p>	

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

### **Signalement des effets secondaires**

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

#### **Il y a trois façons de signaler ces effets :**

- en ligne à MedEffet, à l'adresse [www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html](http://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](http://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.

Comprimés de DESCOVY (emtricitabine et ténofovir alafénamide\*)

\* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

---

- 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](http://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 : 23 septembre 2019

**Gilead Sciences, Inc.**

Foster City, CA 94404

États-Unis

**Gilead Sciences Canada, Inc.**

Mississauga, ON L5N 2W3

ATRIPLA<sup>MD</sup>, BIKTARVY<sup>MD</sup>, COMPLERA<sup>MD</sup>, DESCOVY<sup>MD</sup>, EMTRIVA<sup>MD</sup>, GENVOYA<sup>MD</sup>, HEPSERA<sup>MD</sup>, ODEFSEY<sup>MD</sup>, STRIBILD<sup>MD</sup>, TRUVADA<sup>MD</sup>, VEMLIDY<sup>MC</sup> et VIREAD<sup>MD</sup> 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.

© 2019, Gilead Sciences, Inc.

e177688-GS-005