

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**RUKOBIA**

Comprimés de fostemsavir à libération prolongée

Comprimés de 600 mg de fostemsavir (sous forme de fostemsavir trométhamine) à libération prolongée, administrés par voie orale

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC
75, rue Queen, bureau 1400
Montréal (Québec)
H3C 2N6

Date de l'autorisation initiale :
2021-10-01

Date de révision :
2023-05-18

Numéro de contrôle de la présentation : 271766

© 2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2023-05

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.5 Dose omise	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ..	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Femmes qui allaitent	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	11

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie	19
10.3	Pharmacocinétique	20
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	24
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	25
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	25
14	ÉTUDES CLINIQUES	26
14.1	Essais cliniques par indication	26
15	MICROBIOLOGIE	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RUKOBIA (comprimés de fostemsavir à libération prolongée) est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes ayant déjà reçu de multiples traitements qui présentent une infection par le VIH-1 multirésistante aux médicaments et chez lesquels il est par ailleurs impossible d'élaborer un traitement suppressif antiviral en raison d'une résistance, d'une intolérance ou de considérations liées à l'innocuité.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RUKOBIA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux essais cliniques sur RUKOBIA, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des patients adultes âgés de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

- RUKOBIA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- L'administration de RUKOBIA est contre-indiquée en concomitance avec des inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP3A), car il peut s'ensuivre des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de temsavir (le fragment actif du fostemsavir) pouvant provoquer une perte de réponse virologique. Ces médicaments comprennent les suivants, sans toutefois s'y limiter (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) :
 - anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne
 - antinéoplasique : mitotane
 - inhibiteur des récepteurs des androgènes : enzalutamide
 - antimycobactérien : rifampicine
 - millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-plante médicinale](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Comme c'est le cas pour tous les médicaments antirétroviraux, le traitement doit être instauré par un professionnel de la santé qui possède de l'expérience dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La posologie recommandée de RUKOBIA chez les adultes est de 1 comprimé de 600 mg administré par voie orale 2 fois par jour avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être coupés, écrasés ni mâchés.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RUKOBIA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur RUKOBIA, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des patients adultes âgés de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie de RUKOBIA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients en hémodialyse (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de RUKOBIA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère (classe A, B ou C de Child-Pugh) (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose de RUKOBIA, il doit prendre la dose oubliée dès que possible. Le patient ne doit pas doubler une dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Symptômes et signes

Il y a peu de données au sujet des surdoses de RUKOBIA.

Traitement

Il n'y a pas de traitement particulier connu contre une surdose de RUKOBIA. En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu, dont la surveillance des signes vitaux, l'ECG (intervalle QT) et l'observation de l'état clinique du patient. Étant donné que le fostemsavir se lie fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse contribue notablement à son élimination.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

orale	comprimés de fostemsavir (sous forme de fostemsavir trométhamine) à libération prolongée dosés à 600 mg	alcool polyvinylique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc
-------	---	---

Chaque comprimé pelliculé RUKOBIA contient 600 mg de fostemsavir (sous forme de 724,56 mg de fostemsavir trométhamine).

Les comprimés à libération prolongée RUKOBIA sont des comprimés beiges, biconvexes, de forme ovale, pelliculés et portant la mention « SV 1V7 » gravée d'un côté.

Les comprimés à libération prolongée RUKOBIA sont fournis dans des flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) dotés d'une fermeture de protection à l'épreuve des enfants en polypropylène qui comporte un opercule thermoscellé par induction de polyéthylène. Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients qui reçoivent RUKOBIA ou tout autre traitement antirétroviral peuvent tout de même contracter des infections opportunistes ou présenter d'autres complications de l'infection par le VIH. Ils doivent, par conséquent, demeurer sous l'étroite surveillance clinique de médecins expérimentés dans le traitement de ces affections associées au VIH.

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc avec la prise d'une dose supérieure à la dose recommandée
Il a été démontré qu'une dose suprathérapeutique de RUKOBIA (2 400 mg deux fois par jour, ce qui équivaut à quatre fois la dose quotidienne recommandée) allonge considérablement l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme (voir les sections [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)). RUKOBIA doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QTc, lorsqu'il est administré en concomitance avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes ou chez les patients ayant une maladie cardiaque préexistante d'importance. Les patients âgés peuvent être plus vulnérables à l'allongement de l'intervalle QT causé par un médicament.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C

La surveillance des constantes biochimiques hépatiques est recommandée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Des augmentations des taux de transaminases hépatiques ont été observées chez une plus forte proportion de sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C que de sujets présentant une mono-infection par le VIH. Certaines de ces augmentations des taux de transaminases cadraient avec une réactivation de l'hépatite B, en particulier lorsque le traitement contre l'hépatite avait été retiré (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une diligence particulière s'impose au moment de mettre en route ou de maintenir un traitement efficace contre l'hépatite B (en se fondant sur les lignes directrices de traitement)

lorsqu'un traitement par RUKOBIA est instauré chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B.

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Durant la phase initiale du traitement, les patients qui répondent au traitement antirétroviral peuvent présenter une réponse inflammatoire à des infections opportunistes latentes ou résiduelles (p. ex., complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirus [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] ou tuberculose) pouvant commander d'autres évaluations et traitements.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire; cependant, le moment de leur apparition est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

Santé sexuelle

- **Fertilité**

Il n'existe pas de données sur les effets du fostemsavir sur la fertilité de l'homme ou de la femme. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet du fostemsavir sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses cliniquement pertinentes (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique en raison d'interactions médicamenteuses

La prise concomitante de RUKOBIA avec certains médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues et potentiellement significatives dont certaines pourraient mener à une perte de l'effet thérapeutique de RUKOBIA et au développement possible d'une résistance en raison de l'exposition réduite au temsavir ou encore un allongement possible de l'intervalle QTc causé par l'exposition accrue au temsavir. Il y a lieu de considérer le risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par RUKOBIA, de passer en revue les médicaments concomitants pendant le traitement par RUKOBIA et d'être à l'affût des effets indésirables associés aux médicaments concomitants (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

RUKOBIA n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. On ne doit pas utiliser RUKOBIA chez une femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels est exposé le fœtus.

Aucune anomalie fœtale n'a été observée à la suite de l'administration par voie orale de fostemsavir à des rates gravides durant l'organogenèse à raison de 600 mg/kg/jour (> 100 fois l'exposition humaine prédite à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]). Aucun effet indésirable n'a été observé durant la gestation, la mise bas, le développement fœtal et le développement précoce de la progéniture lorsque le fostemsavir était administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour pendant la gestation et la lactation (> 100 fois

l'exposition chez l'humain à la DMRH). Toutefois, l'administration par voie orale de fostemsavir à des rates gravides a entraîné des anomalies fœtales (fissure palatine, paupières ouvertes à la naissance, raccourcissement du museau, microstomie, défaut d'alignement buccal ou maxillaire et langue saillante), ainsi qu'une diminution du poids fœtal en présence d'effets toxiques chez la mère (réduction du poids corporel et de la consommation de nourriture) à une posologie de 1 000 mg/kg/jour (> 200 fois l'exposition humaine prédite à la DMRH).

Aucun effet indésirable touchant la survie des embryons et le poids fœtal n'a été observé à la suite de l'administration par voie orale de fostemsavir à des lapines gravides pendant l'organogenèse à raison de 50 mg/kg/jour (> 30 fois l'exposition humaine prédite à la DMRH). Des réductions du poids fœtal et une mortalité embryonnaire étaient évidentes à > 65 fois l'exposition à la DMRH. À des doses égales ou supérieures à 250 mg/kg/jour (> 100 fois l'exposition à la DMRH), l'administration par voie orale de fostemsavir à des lapines gravides a provoqué des avortements en présence d'effets toxiques graves chez la mère (mortalité, perte d'appétit et réduction du poids corporel).

Dans une étude de distribution sur des rates gravides, la radioactivité provenant du fostemsavir (c.-à-d. du temsavir et/ou de ses métabolites) a traversé le placenta et était détectable dans le tissu fœtal.

Dans une étude du développement prénatal et postnatal chez le rat, l'exposition pendant la lactation à 300 mg/kg/jour (correspondant à une exposition plasmatique > 100 fois celle de l'humain à 600 mg 2 fois par jour d'après l'aire sous la courbe [ASC]) a été associée à une diminution de la survie néonatale entre les 7^e et 14^e jours suivant la naissance.

Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse (Antiretroviral Pregnancy Registry) : Un registre a été établi afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les femmes enceintes infectées par le VIH ayant été exposées à RUKOBIA et à d'autres antirétroviraux. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 800-258-4263

Télécopieur : 800-800-1052

7.1.2 Femmes qui allaitent

Lorsque possible, les mères infectées par le VIH-1 ne devraient pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH. Selon les études menées chez l'animal, on s'attend à ce que le temsavir puisse être présent dans le lait maternel. Lorsque possible, on doit conseiller aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter si elles sont traitées par RUKOBIA.

Dans une étude menée chez les animaux, le fostemsavir, à un niveau d'exposition beaucoup plus élevé que la dose recommandée, a été associé à une diminution de la survie des petits durant la période de lactation maximale (> 100 fois l'exposition humaine à la DMRH).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RUKOBIA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur RUKOBIA, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des patients adultes âgés de moins de 65 ans. En règle générale, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration de RUKOBIA à des patients âgés, car ceux-ci sont plus susceptibles de présenter une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, d'être atteints d'une autre maladie ou de recevoir un traitement concomitant (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les patients âgés peuvent être plus vulnérables à l'allongement de l'intervalle QT causé par un médicament (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament suivants sont présentés de façon plus détaillée dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) :

- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir [Immunitaire](#))
- Allongement de l'intervalle QTc (voir [Cardiovasculaire](#))

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

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

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, 620 sujets infectés par le VIH-1 ont reçu au moins une dose de RUKOBIA.

L'évaluation principale de l'innocuité de RUKOBIA repose sur les données (96 semaines) d'un essai de phase III contrôlé par placebo, mené à double insu avec répartition aléatoire partielle (essai BRIGHT) auprès de 371 sujets adultes ayant déjà reçu de multiples traitements (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Dans la cohorte avec répartition aléatoire, 203 sujets ont reçu à l'insu au moins 1 dose de 600 mg de RUKOBIA 2 fois par jour et 69 ont reçu le placebo, en plus de leur schéma thérapeutique défaillant actuel pendant 8 jours de monothérapie fonctionnelle. Après le jour 8, tous les sujets répartis au hasard, à l'exception d'un patient, ont reçu 600 mg de RUKOBIA 2 fois par jour en mode ouvert, en plus d'un traitement de fond optimisé (TFO). Dans la cohorte sans répartition aléatoire, 99 sujets ont reçu 600 mg de fostemsavir 2 fois par jour en mode ouvert, en plus du TFO à partir du jour 1.

Dans l'essai BRIGHT, 370 sujets (271 répartis aléatoirement et 99 non répartis aléatoirement) ont reçu au moins 1 dose de 600 mg de RUKOBIA 2 fois par jour. Dans l'ensemble, la plupart (81 %) des effets indésirables signalés avec RUKOBIA étaient de sévérité légère à modérée. À l'analyse de la semaine 96, la proportion des sujets qui avaient abandonné le traitement par RUKOBIA en raison d'un effet indésirable était de 7 % (répartis aléatoirement : 5 %; non répartis

aléatoirement : 12 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement étaient associés à des infections (3 % des sujets recevant RUKOBIA). Il y a eu des effets indésirables graves chez 3 % des sujets, dont 3 cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire grave.

Les effets indésirables (tous grades confondus) signalés chez au moins 2 % des sujets dans l'analyse de la semaine 96 sont présentés au **Tableau 2**. Les effets indésirables les plus courants (incidence \geq 5 %, tous grades confondus) étaient les nausées et la diarrhée.

Tableau 2 Effets indésirables^a (tous grades confondus) signalés chez \geq 2 % des sujets recevant RUKOBIA et un TFO dans l'essai BRIGHTE (semaine 96)

	Fostemsavir et TFO (n = 370)^b n (%)
Affections gastro-intestinales	
Nausées	32 (9)
Diarrhée	18 (5)
Douleur abdominale ^c	8 (2)
Vomissements	8 (2)
Dyspepsie	8 (2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue	10 (3)
Affections du système immunitaire	
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ^d	7 (2)
Affections du système nerveux	
Céphalée	11 (3)
Somnolence	7 (2)
Étourdissements	6 (2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rash ^e	11 (3)

^a La fréquence des effets indésirables a été calculée à partir de tous les effets indésirables survenus en cours de traitement et attribués au médicament à l'étude par l'investigateur.

^b Parmi les 371 sujets inscrits, 1 sujet de la cohorte à répartition aléatoire ayant reçu le placebo s'est retiré de l'essai avant de recevoir RUKOBIA dans la phase ouverte de l'essai.

^c Inclut les termes regroupés : gêne abdominale, douleur abdominale et douleur abdominale haute.

^d Inclut les termes regroupés : réponse inflammatoire du système nerveux central lié à la restauration immunitaire et syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.

^e Inclut les termes regroupés : rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux et rash prurigineux.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 2 % des patients recevant RUKOBIA au cours de l'essai BRIGHTE. Ces effets ont été retenus en raison du lien de causalité possible avec le médicament.

Troubles cardiaques : intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme. Tous les cas signalés étaient asymptomatiques.

Troubles généraux : asthénie.

Affections hépatobiliaires : transaminases augmentées (inclut les termes regroupés : alanine transaminase [ALT] augmentée, aspartate aminotransférase [AST] augmentée, enzymes hépatiques augmentées, et transaminases augmentées). Les hausses du taux de transaminases hépatiques étaient généralement asymptomatiques, de grade 1 ou 2, et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Investigations : créatinine sanguine augmentée, créatine phosphokinase (CPK) augmentée. Les hausses des taux de créatinine et de CPK étaient généralement asymptomatiques, de grade 1 ou 2, et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Les variations du taux de CPK étaient rarement associées à des douleurs musculosquelettiques et n'étaient pas considérées comme importantes sur le plan clinique.

Troubles musculosquelettiques : myalgie.

Affections du système nerveux : dysgueusie, neuropathie périphérique (inclut les termes regroupés : neuropathie périphérique et neuropathie périphérique sensorielle).

Affections psychiatriques : insomnie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Le **Tableau 3** présente certaines des anomalies des paramètres de laboratoire (grades 3 et 4) dont le grade s'est détérioré par rapport au début de l'étude et représentant le grade de toxicité le plus sévère chez au moins 2 % des sujets de l'essai BRIGHTE.

Tableau 3 Anomalies des paramètres de laboratoire sélectionnées (grades 3 et 4) signalées chez ≥ 2 % des sujets recevant RUKOBIA et le TFO dans l'essai BRIGHTE (semaine 96)

Paramètre de laboratoire Terme privilégié	RUKOBIA et TFO (n = 370) n (%)
ALT (> 5,0 x LSN)	15 (4)
AST (> 5,0 x LSN)	12 (3)
Bilirubine directe ($\geq 2,6$ x LSN) ^a	34 (9)
Bilirubine ($\geq 2,6$ x LSN)	13 (4)
Cholestérol ($\geq 7,77$ mmol/L) ^a	11 (4)

Créatinine (> 1,8 x LSN ou 1,5 x valeur initiale)	79 (21)
Créatine kinase (≥ 10 x LSN)	9 (2)
Hyperglycémie (> 13,89 mmol/L)	13 (4)
Lipase (> 3,0 x LSN)	23 (6)
Triglycérides (> 5,7 mmol/L)	18 (6)
Urate (> 0,71 mmol/L)	13 (4)

LSN = limite supérieure de la normale.

^a Grade 3 seulement (pas de valeurs de grade 4 signalées).

Variations du taux de créatinine sérique : Les hausses d'importance clinique du taux de créatinine sérique sont principalement survenues chez des patients ayant des facteurs de risque identifiables d'insuffisance rénale, y compris des antécédents médicaux de maladie rénale préexistante et/ou une prise concomitante de médicaments connus pour provoquer une hausse du taux de créatinine. Aucun lien de causalité entre RUKOBIA et la hausse du taux de créatinine sérique n'a été démontré.

Variations du taux de bilirubine directe : Des hausses du taux de bilirubine directe (conjuguée) ont été observées après le traitement par RUKOBIA (**Tableau 3**). Les cas d'importance clinique étaient rares et étaient faussés par la présence d'événements comorbides graves intercurrents (p. ex. sepsie, cholangiocarcinome ou autres complications d'une co-infection par le virus de l'hépatite). Les autres cas de hausse du taux de bilirubine directe (sans ictère clinique) étaient généralement transitoires, survenus sans hausse du taux de transaminases hépatiques et s'étant résolus durant la prise de RUKOBIA. *In vitro*, le temsavir et ses métabolites inhibent les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3, deux transporteurs reconnus de la bilirubine directe et indirecte (non conjuguée) (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). RUKOBIA peut contribuer à la hausse du taux de bilirubine lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres médicaments connus pour causer une hyperbilirubinémie ou chez les patients atteints d'une hépatopathie ou dont l'activité des protéines de transport hépatique est réduite, notamment les patients infectés par le VIH-1.

Variations des taux d'ALT et d'AST chez les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C : Dans l'étude de phase III 205888, la fréquence des élévations des taux d'ALT et d'AST de grade 3 ou 4 après le début de l'étude a été plus élevée chez 29 sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au départ (14 % par rapport à 3 % [ALT] et 2 % [AST] des sujets non infectés par une hépatite virale). Certaines de ces augmentations de taux de transaminases cadraient avec une réactivation de l'hépatite B, en particulier lorsque le traitement contre l'hépatite avait été retiré (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration de RUKOBIA est contre-indiquée en concomitance avec des inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP3A), car il peut s'ensuivre des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de temsavir (le fragment actif du fostemsavir) pouvant provoquer une perte de réponse virologique (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il y a lieu de considérer le risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par

RUKOBIA, de passer en revue les médicaments concomitants pendant le traitement par RUKOBIA et d'être à l'affût des effets indésirables associés aux médicaments concomitants (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Effet du fostemsavir sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vitro, le temsavir a inhibé les OAT P1B1 et OAT P1B3 dans les reins (CI_{50} = 32 et 16 micromolaires, respectivement). De plus, le temsavir et ses deux métabolites, BMS-646915 et BMS-930644, ont inhibé la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP; CI_{50} = 12, 35, et 3,5 à 6,3 micromolaires, respectivement). Selon ces données, le temsavir devrait influencer sur la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats des OAT P1B1 ou P1B3 ou de la BCRP (p. ex. la rosuvastatine, l'atorvastatine, la pitavastatine, la simvastatine et la fluvastatine). L'administration concomitante du fostemsavir avec l'association elbasvir-grazoprévir n'est pas recommandée puisque la hausse des concentrations de grazoprévir pourrait augmenter le risque d'élévation de l'ALT. La modification de la dose et/ou l'augmentation graduelle et prudente de la dose est recommandée pour certaines statines.

Lorsque RUKOBIA a été administré en concomitance avec des contraceptifs oraux, le temsavir a fait augmenter les concentrations d'éthinylœstradiol. Il faut donc faire preuve de prudence, particulièrement chez les patientes ayant des facteurs de risque additionnels d'événements thromboemboliques. La dose des traitements à base d'œstrogènes, dont les contraceptifs oraux, ne doit pas contenir plus de 30 µg d'éthinylœstradiol par jour chez les patientes qui reçoivent RUKOBIA.

D'après des données *in vitro* et des données cliniques sur les interactions médicamenteuses, aucune interaction importante n'est attendue lorsque RUKOBIA est administré en concomitance avec des substrats des cytochromes P450 (CYP), des uridine diphosphate glucuronosyle transférases (UDPGT), de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine 2 associée à une multirésistance aux médicaments (MRP2), de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), du polypeptide de co-transport du taurocholate de sodium (NTCP), des transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3, et des transporteurs de cations organiques (OCT) 1 et 2.

In vitro, le temsavir n'était pas un inhibiteur d'importance clinique des autres transporteurs, des principales enzymes CYP ou des UDPGT (CI_{50} > 40 micromolaires). De plus, le temsavir n'a pas activé les enzymes CYP *in vitro*.

D'après les données *in vitro*, le temsavir et ses deux métabolites (BMS-646915 et BMS-930644) inhibent les protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1 et 2K. Cependant, il est peu probable que cette interaction revête une importance clinique.

BMS-930644 inhibe le CYP3A4, la BCRP, la MATE2K et l'OCT 1 avec des valeurs de la CI_{50} < 10 micromolaires. Cependant, comme les concentrations de BMS-930644 en circulation sont faibles (C_{max} d'environ 458 ng/mL [\sim 1 micromolaire] avec RUKOBIA à 600 mg 2 fois par jour), il est peu probable que des interactions d'importance clinique surviennent.

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du temsavir

Le temsavir est un substrat de la P-gp et de la BCRP, mais pas des OAT P1B1 ou P1B3. Sa biotransformation en deux métabolites prédominants en circulation, BMS-646915 et BMS-930644, est médiée par des estérases non identifiées (36,1 %) et par l'enzyme CYP3A4 (21,2 %), respectivement. Les expositions au temsavir peuvent être influencées par les

modulateurs de l'activité du CYP3A4, de la P-gp et/ou de la BCRP; cependant, en raison de la voie métabolique principale de l'estérase, on s'attend à ce que les effets soient moins importants que ceux des substrats principalement métabolisés par le CYP3A4.

D'après les résultats des études sur les interactions médicamenteuses cliniques avec le cobicistat et le ritonavir, RUKOBIA peut être administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, de la BCRP ou de la P-gp (p. ex. la clarithromycine, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole) sans ajustement de la dose.

Lorsque RUKOBIA a été administré en concomitance avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, une réduction significative des concentrations plasmatiques de temsavir a été observée. L'utilisation de RUKOBIA avec d'autres médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A4 peut aussi diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de temsavir et provoquer une perte de réponse virologique (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

RUKOBIA peut être administré en concomitance avec des inducteurs modérés du CYP3A (p. ex. l'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine et la rifabutine) qui réduisent les concentrations de temsavir, mais sans répercussion cliniquement importante.

Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Des interactions établies et théoriques avec certains médicaments sont indiquées au **Tableau 4**. Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles^a

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du temsavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Inhibiteurs des récepteurs des androgènes : Enzalutamide	Temsavir ↓	L'administration concomitante est contre-indiquée.
Anticonvulsivants : Carbamazépine Phénytoïne	Temsavir ↓	
Antimycobactériens : Rifampicine	Temsavir ↓	
Antinéoplasiques : Mitotane	Temsavir ↓	
Plantes médicinales : Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Temsavir ↓	

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du temsavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
<p>Antiviraux à action directe sur le virus de l'hépatite C (AAD VHC) :</p> <p>Association elbasvir-grazoprévir</p> <p>Sofosbuvir Lédipasvir Velpatasvir Voxilaprévir Ombitasvir Paritaprévir Dasabuvir Glécaprévir Pibrentasvir Daclatasvir</p>	<p>Grazoprévir ↑</p> <p>AAD VHC ↑</p>	<p>Cette interaction n'a pas été étudiée. Le temsavir peut causer une augmentation cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques de grazoprévir en inhibant l'OATP 1B1 et 1B3. L'administration concomitante du fostemsavir avec l'association elbasvir-grazoprévir n'est pas recommandée, car l'augmentation des concentrations de grazoprévir risque d'entraîner une hausse des taux d'ALT.</p> <p>Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude à ce sujet, le temsavir peut faire augmenter les concentrations plasmatiques d'autres AAD VHC. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.</p>
<p>Contraceptifs oraux :</p> <p>Éthinylestradiol (EE)</p>	<p>EE ↑</p>	<p>La dose d'éthinylestradiol ne doit pas dépasser 30 µg par jour. Il faut faire preuve de prudence, particulièrement chez les patientes ayant des facteurs de risque additionnels d'événements thromboemboliques.</p>
<p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</p> <p>Rosuvastatine Atorvastatine Pitavastatine Fluvastatine Simvastatine</p>	<p>Rosuvastatine ↑ Atorvastatine ↑ Pitavastatine ↑ Fluvastatine ↑ Simvastatine ↑</p>	<p>Utiliser la plus faible dose initiale possible de statines et surveiller les effets indésirables associés aux statines.</p>

Légende : ↑ = augmentation, ↓ = diminution.

^a Ce tableau n'est pas exhaustif.

Les effets de RUKOBIA sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont présentés au **Tableau 5** et les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au temsavir sont présentés au **Tableau 6**.

Tableau 5 Résumé de l'effet du fostemsavir^a sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)		Dose de RUKOBIA	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans RUKOBIA Absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _t
Atazanavir + Ritonavir	300 mg 1 fois par jour/	600 mg 2 fois par jour	18	1,03 (0,96-1,10)	1,09 (1,03-1,15)	1,19 (1,10-1,30)
	100 mg 1 fois par jour			1,02 (0,96-1,09)	1,07 (1,03-1,10)	1,22 (1,12-1,32)
Darunavir + Ritonavir	600 mg 2 fois par jour/	600 mg 2 fois par jour	13	0,98 (0,93-1,04)	0,94 (0,89-1,00)	0,95 (0,87-1,04)
	100 mg 2 fois par jour			1,00 (0,86-1,16)	1,15 (0,99-1,33)	1,19 (1,06-1,35)
Darunavir + Ritonavir + Étravirine	600 mg 2 fois par jour/	600 mg 2 fois par jour	13	0,95 (0,90-1,01)	0,94 (0,89-0,99)	0,88 (0,77-1,01)
	100 mg 2 fois par jour/			1,14 (0,96-1,35)	1,09 (0,98-1,22)	1,07 (0,97-1,17)
	200 mg 2 fois par jour			1,18 (1,10-1,27)	1,28 (1,20-1,36)	1,28 (1,18-1,39)
Étravirine	200 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	14	1,11 (1,04-1,19)	1,11 (1,05-1,17)	1,14 (1,08-1,21)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	18	1,18 (1,12-1,25)	1,19 (1,12-1,25)	1,28 (1,20-1,38)
Rosuvastatine	10 mg, dose unique	600 mg 2 fois par jour	18	1,78 (1,52-2,09)	1,69 (1,44-1,99)	n.d.
Association éthinyloestradiol-noréthindrone	0,030 mg 1 fois par jour/	600 mg 2 fois par jour	26	1,39 (1,28-1,51)	1,40 (1,29-1,51)	n.d.
	1,5 mg 1 fois par jour			1,08 (1,01-1,16)	1,08 (1,03-1,14)	n.d.

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)		Dose de RUKOBIA	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans RUKOBIA Absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _t
Maraviroc	300 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	13	1,01 (0,84-1,20)	1,25 (1,08-1,44)	1,37 (1,26-1,48)
Méthadone R(-) méthadone	40 à 120 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	16	1,15 (1,11-1,20)	1,13 (1,07-1,19)	1,09 (1,01-1,17)
S(+) méthadone				1,15 (1,10-1,19)	1,15 (1,09-1,21)	1,10 (1,02-1,19)
Méthadone totale				1,15 (1,11-1,19)	1,14 (1,09-1,20)	1,10 (1,02-1,18)
Association buprénorphine- naloxone	8/2 à 24/6 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	16			
Buprénorphine				1,24 (1,06-1,46)	1,30 (1,17-1,45)	1,39 (1,18-1,63)
Norbuprénorphine				1,24 (1,03-1,51)	1,39 (1,16-1,67)	1,36 (1,10-1,69)

IC : intervalle de confiance; n : nombre maximal de sujets en concomitance avec le médicament; n.d. : non disponible.

ASC = ASC_t pour les études sur les doses répétées et ASC_(0-∞) pour les études sur la dose unique.

^a Le temsavir est le fragment actif.

Tableau 6 Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques du temsavir^a après l'administration en concomitance avec le fostemsavir

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)		Dose de RUKOBIA	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du temsavir avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _t
Atazanavir + Ritonavir	300 mg 1 fois par jour/ 100 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	36	1,68 (1,58-1,79)	1,54 (1,44-1,65)	1,57 (1,28-1,91)
Darunavir + Ritonavir	600 mg 2 fois par jour/ 100 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	14	1,52 (1,28-1,82)	1,63 (1,42-1,88)	1,88 (1,09-3,22)

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)		Dose de RUKOBIA	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du temsavir avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _t
Darunavir + Ritonavir + Étravirine	600 mg 2 fois par jour/ 100 mg 2 fois par jour/ 200 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	18	1,53 (1,32-1,77)	1,34 (1,17-1,53)	1,33 (0,98-1,81)
Étravirine	200 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	14	0,52 (0,45-0,59)	0,50 (0,44-0,57)	0,48 (0,32-0,72)
Ritonavir	100 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	18	1,53 (1,31-1,79)	1,45 (1,29-1,61)	1,44 (1,00-2,08)
Raltégravir + Fumarate de ténofovir disoproxil	400 mg 2 fois par jour/ 300 mg 1 fois par jour	1 200 mg 1 fois par jour	17	1,23 (0,92-1,64)	1,07 (0,84-1,34)	1,17 (0,59-2,32)
Rifabutine + Ritonavir	150 mg 1 fois par jour/ 100 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	23	1,50 (1,38-1,64)	1,66 (1,52-1,81)	2,58 (1,95-3,42)
Rifabutine	300 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	22	0,73 (0,65-0,83)	0,70 (0,64-0,76)	0,59 (0,46-0,77)
Rifampicine	600 mg 1 fois par jour	1 200 mg dose unique	15	0,24 (0,21-0,28)	0,18 (0,16-0,2)	n.d.
Cobicistat	150 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	16	1,71 (1,54-1,90)	1,93 (1,75-2,12)	2,36 (2,03-2,75)
Darunavir + Cobicistat	800 mg 1 fois par jour/ 150 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	15	1,79 (1,62-1,98)	1,97 (1,78-2,18)	2,24 (1,75-2,88)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	18	0,99 (0,86-1,13)	1,00 (0,91-1,11)	1,13 (0,77-1,66)
Maraviroc	300 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	14	1,13 (0,96-1,32)	1,10 (0,99-1,23)	0,90 (0,69-1,17)
Famotidine	40 mg dose unique	600 mg dose unique	24	1,01 (0,85-1,21)	1,04 (0,87-1,25)	0,90 (0,64-1,28)

IC : intervalle de confiance; n : nombre maximal de patients avec données; n.d. : non disponible.

ASC = ASC_t pour les études sur les doses répétées et ASC_(0-∞) pour les études sur la dose unique.

C_t = C₁₂ pour l'étude sur la dose unique.

^a Le temsavir est le fragment actif.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

L'administration concomitante de RUKOBIA avec un médicament présentant un risque connu de torsades de pointes peut faire augmenter le risque de torsades de pointes (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)). RUKOBIA doit être utilisé avec prudence s'il est administré en concomitance avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes.

Médicaments sans interactions d'importance clinique avec RUKOBIA

D'après les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses, les médicaments suivants peuvent être administrés en concomitance avec RUKOBIA sans ajustement de la dose : association atazanavir-ritonavir; association buprénorphine-naloxone, cobicistat, association darunavir-cobicistat, association darunavir-ritonavir avec et sans étravirine, étravirine, famotidine, maraviroc, méthadone, noréthindrone, raltégravir, ritonavir, rifabutine avec et sans ritonavir, fumarate de ténofovir disoproxil.

9.5 Interactions médicament-aliment

RUKOBIA peut être pris sans égard à la nourriture (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de RUKOBIA et de produits contenant du millepertuis peut diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de temsavir, ce qui provoque la perte de son effet thérapeutique. Il est contre-indiqué d'administrer concurremment RUKOBIA et des produits contenant du millepertuis.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les résultats des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le fostemsavir est un promédicament sans activité biochimique ou antivirale notable qui est hydrolysé en un fragment actif, le temsavir, un inhibiteur de l'attachement du VIH-1, par clivage d'un groupe phosphonoxy méthyl *in vivo*. Le temsavir se lie directement à la sous-unité gp120 dans la glycoprotéine gp160 de l'enveloppe du VIH-1 et inhibe sélectivement l'interaction entre le virus et les récepteurs cellulaires CD4, empêchant ainsi l'attachement, l'entrée subséquente du virus dans les cellules hôtes et l'infection de ces dernières.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur l'électrocardiogramme

Dans une étude croisée approfondie de l'intervalle QT menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par un comparateur actif et un placebo, 60 sujets sains ont reçu par voie orale un placebo, RUKOBIA à 1 200 mg (2 fois la dose recommandée) 1 fois par jour, RUKOBIA à 2 400 mg (4 fois la dose recommandée) 2 fois par jour, et 400 mg de moxifloxacine (comparateur actif) selon une séquence aléatoire. RUKOBIA administré à une dose de 1 200 mg 1 fois par jour n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'intervalle QTc. Après ajustement initial et en fonction du placebo, la variation moyenne maximale appariée dans le temps (limite

supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 %) de l'intervalle QTc corrigé selon la méthode de Fridericia (QTcF) a été de 4,3 (6,3) millisecondes (sous le seuil cliniquement important de 10 millisecondes). Cependant, RUKOBIA administré à 2 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours a été associé à un allongement d'importance clinique de l'intervalle QTc. Après ajustement initial et en fonction du placebo, la variation moyenne maximale appariée dans le temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 %) de l'intervalle QTcF a été de 11,2 (13,3) millisecondes. L'administration à l'état d'équilibre de 600 mg de RUKOBIA 2 fois par jour a produit une C_{max} de temsavir moyenne environ 4,2 fois inférieure à la concentration de temsavir devant augmenter l'intervalle QTcF à 10 millisecondes (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du temsavir mesurées après l'administration de RUKOBIA à des sujets en bonne santé figurent au **Tableau 7**. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés après l'administration de doses multiples à des sujets infectés par le VIH-1 figurent au **Tableau 8**.

Tableau 7 Propriétés pharmacocinétiques du temsavir

Absorption	
Biodisponibilité absolue en % ^a	26,9
T _{max} (h)	2,0
Effet d'un repas standard (comparativement à l'état à jeun) ^b	Rapport des ASC = 1,10 (0,95-1,26)
Effet d'un repas riche en matières grasses (comparativement à l'état à jeun) ^b	Rapport des ASC = 1,81 (1,54-2,12)
Distribution	
% de liaison aux protéines plasmatiques humaines	88,4 (principalement à l'albumine du sérum humain)
Source des données sur la liaison aux protéines	<i>in vivo</i>
Rapport sang:plasma	0,74
Volume de distribution (V _{ss} , L) ^c	29,5
Élimination	
Principale voie d'élimination	Métabolisme
Clairance (CL et CL/F ^d , L/h)	17,9 et 66,4
t _{1/2} (h)	11
Métabolisme	
Voies métaboliques ^e	Hydrolyse (estérases) [36,1 % de la dose orale]

	Oxydation (CYP3A4) [21,2 % de la dose orale] UDPGT [< 1 % de la dose orale]
Excrétion	
% de la dose excrétée dans l'urine (médicament inchangé) ^f	51
% de la dose excrétée dans les fèces (médicament inchangé) ^f	33

UDPGT = uridine diphosphate glucuronosyle transférases.

^a Posologie dans une étude évaluant la biodisponibilité absolue : administration d'une dose unique de fostemsavir à libération prolongée sous forme de comprimés à 600 mg suivie d'une perfusion I.V. unique de temsavir à 100 µg marqué au ¹³C.

^b Rapport des moyennes géométriques (avec nourriture/à jeun) des paramètres pharmacocinétiques (intervalle de confiance à 90 %). Administration de doses multiples de fostemsavir à libération prolongée sous forme de comprimés à 600 mg (2 fois par jour) après un repas standard (~423 kcal, 36 % de matières grasses). Administration d'une dose unique de fostemsavir à libération prolongée sous forme de comprimés à 600 mg après un repas riche en calories/matières grasses (~985 kcal, 60 % de matières grasses, 28 % de glucides et 12 % de protéines).

^c Volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) après l'administration I.V.

^d Clairance apparente.

^e Les études *in vitro* ont révélé que le temsavir est biotransformé en deux métabolites inactifs prédominants en circulation : BMS-646915 (par hydrolyse) et BMS-930644 (par N-désalkylation).

^f Posologie dans une étude du bilan de masse : administration d'une dose unique de fostemsavir marqué au ¹⁴C en solution orale à 300 mg contenant 100 microCi (3,7 MBq) de radioactivité totale.

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques du temsavir après l'administration de doses multiples

Paramètres	Moyenne géométrique (CV) ^a
C _{max} (ng/mL)	1 770 (39,9)
ASC _{tau} (ng·h/mL)	12 900 (46,4)
C _{min} ou C ₁₂ (ng/mL)	478 (81,5)

CV = coefficient de variation (exprimé en pourcentage); C_{max} = concentration maximale; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; C₁₂ = concentration après 12 heures.

^a Selon des analyses pharmacocinétiques de population chez des sujets adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu de multiples traitements et recevant 600 mg de RUKOBIA deux fois par jour avec ou sans nourriture en association avec d'autres antirétroviraux.

Absorption : Le fostemsavir est un promédicament qui est métabolisé en temsavir par les phosphatases alcalines à la surface luminale de l'intestin grêle et qui est généralement indétectable dans le plasma après l'administration orale. Le fragment actif (le temsavir) est facilement absorbé, son T_{max} médian étant de 2 heures (après l'administration à jeun). Le temsavir est absorbé au niveau de l'intestin grêle et du cæcum/côlon ascendant proximal.

Après l'administration orale, l'augmentation de l'exposition plasmatique du temsavir (C_{max} et ASC_{tau}) semblait proportionnelle à la dose ou légèrement supérieure à ce qui est proportionnel à la dose, dans une plage de 600 mg à 1 800 mg de RUKOBIA. Les paramètres pharmacocinétiques du temsavir après l'administration de RUKOBIA sont similaires chez les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1.

Effet des aliments

La biodisponibilité du temsavir (ASC) n'a pas été influencée par un repas standard (environ 423 kcal, 36 % de matières grasses), mais a augmenté de 81 % avec un repas riche en matières grasses (environ 985 kcal, 60 % de matières grasses), ce qui n'est pas considéré comme important sur le plan clinique. Quelle que soit la teneur en calories ou en matières grasses, les aliments n'ont pas influé sur la C_{max} plasmatique du temsavir. Par rapport à la prise à jeun, le T_{max} médian a été retardé de 2 heures (après un repas standard) et de 4,5 heures après un repas riche en matières grasses. RUKOBIA peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution : D'après les données *in vivo*, le temsavir se lie dans une proportion de 88 % aux protéines plasmatiques humaines. L'albumine du sérum humain est le principal contributeur de la liaison des protéines plasmatiques du temsavir chez les humains. Le volume de distribution du temsavir à l'état d'équilibre (V_{ss}) après l'administration intraveineuse est estimé à 29,5 L. Le rapport sang:plasma de la C_{max} du radiocarbone total était d'environ 0,74, ce qui indique une association minimale entre le temsavir ou ses métabolites et les globules rouges. *Ex vivo*, le rapport sang:plasma (établi à 300, 1 000, et 10 000 nanogrammes/mL) a varié de 0,785 à 0,963 (moyenne globale [É-T] de $0,869 \pm 0,0599$) sans dépendance apparente de la concentration dans la plage de concentration testée. La fraction libre du temsavir plasmatique était d'environ 12 % à 18 % chez les sujets sains, de 23 % chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère, de 19 % chez les sujets présentant une atteinte rénale sévère, et de 12 % chez les patients infectés par le VIH-1.

Métabolisme : *In vivo*, le temsavir est principalement métabolisé au moyen de l'hydrolyse de l'estérase (36,1 % de la dose administrée) et dans une moindre mesure par les voies oxydatives médiées par le CYP3A4 (21,2 % de la dose administrée). D'autres métabolites qui ne sont pas dépendants du CYP3A4 représentent 7,2 % de la dose administrée. La glucuronidation est une voie métabolique mineure (< 1 % de la dose administrée).

Le temsavir est fortement métabolisé, tenant compte du fait que seulement 3 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine et les fèces humaines. Le temsavir est biotransformé en deux métabolites inactifs prédominants en circulation, BMS-646915 (un produit de l'hydrolyse) et BMS-930644 (un produit de la N-désalkylation). Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de CYP3A sont contre-indiqués avec le fostemsavir (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Élimination : La demi-vie terminale du temsavir est d'environ 11 heures. La clairance plasmatique du temsavir après l'administration intraveineuse était de 17,9 L/h, et la clairance apparente (CL/F) après l'administration orale était de 66,4 L/h. Dans une étude de bilan de masse menée chez les humains, après l'administration orale d'une dose unique de 300 mg de

fostemsavir marqué au carbone 14, 51 % et 33 % de la radioactivité ont été récupérés dans l'urine et les fèces, respectivement. Dans cette étude, selon une collecte de bile limitée (3 à 8 heures après la dose), la clairance biliaire représentait 5 % de la dose radioactive, ce qui donne à penser qu'une fraction de l'excrétion fécale provient de l'excrétion biliaire.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : RUKOBIA n'a pas fait l'objet d'études chez l'enfant.
- **Personnes âgées** : Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du temsavir. Les données pharmacocinétiques disponibles chez les sujets de 65 ans et plus sont limitées. Les patients âgés peuvent être plus vulnérables à l'allongement de l'intervalle QT causé par le médicament (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Sexe** : Des analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que le sexe n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du temsavir.
- **Origine ethnique** : Des analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que la race n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du temsavir.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet d'une atteinte hépatique sur l'exposition au temsavir après une dose unique de 600 mg de fostemsavir a été évalué dans une étude ouverte menée auprès de 30 sujets adultes ayant une fonction hépatique normale (n = 12) ou présentant une atteinte hépatique légère (classe A de Child-Pugh, n = 6), modérée (classe B de Child-Pugh, n = 6) ou sévère (classe C de Child-Pugh, n = 6). Chez les patients présentant une atteinte hépatique légère à sévère, l'exposition selon la C_{max} et l'ASC du temsavir libre et total a été de 1,2 à 2,2 fois plus élevée. Toutefois, les limites supérieures de l'intervalle de confiance bilatérale à 90 % pour l'effet d'une atteinte hépatique sur la C_{max} de temsavir total et libre dans le plasma sont inférieures au seuil de la C_{max} d'une augmentation approximative de 4,2 fois (7 500 ng/mL) établi d'après la relation exposition-réponse au temsavir (voir la section [10.2 PHARMACODYNAMIE, Effets sur l'électrocardiogramme](#)).
- **Insuffisance rénale** : L'effet d'une atteinte rénale sur l'exposition au temsavir après une dose unique de 600 mg de fostemsavir a été évalué dans une étude ouverte menée auprès de 30 sujets adultes ayant une fonction rénale normale ou présentant une atteinte rénale légère, modérée ou sévère ou présentant une insuffisance rénale terminale avec hémodialyse (n = 6 par groupe). Selon la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) (atteinte légère : $60 \text{ mL/min} \leq Cl_{cr} \leq 89 \text{ mL/min}$; modérée : $30 \text{ mL/min} \leq Cl_{cr} < 60 \text{ mL/min}$; sévère ou insuffisance rénale terminale avec hémodialyse : $Cl_{cr} < 30 \text{ mL/min}$), l'atteinte rénale n'a pas eu d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques de l'exposition (C_{max} et ASC) au temsavir (total et libre). La fraction libre moyenne de temsavir dans le groupe présentant une atteinte rénale sévère a été environ 58 % plus élevée que dans le groupe ayant une fonction rénale normale. Selon un modèle de régression, les augmentations moyennes prédites de la C_{max} et de l'ASC plasmatiques du temsavir (fraction libre) étaient de 15 % ou moins et de 30 % ou moins, respectivement, dans les groupes présentant une atteinte rénale légère, modérée ou sévère. La C_{max} (fractions liée et libre) était inférieure au seuil de C_{max} d'une augmentation approximative de 4,2 fois (7 500 ng/mL) établi d'après la relation exposition-réponse au temsavir. Le temsavir n'a pas été facilement éliminé par hémodialyse, environ 12,3 % de la dose administrée ayant été éliminée pendant la

séance d'hémodialyse de 4 heures. L'hémodialyse amorcée 4 heures après l'administration du temsavir a été associée à une augmentation moyenne de 46 % de la C_{\max} plasmatique de temsavir total et à une réduction moyenne de 11 % de l'ASC par rapport à la pharmacocinétique observée en dehors de l'hémodialyse.

- **Co-infection par le virus de l'hépatite B ou l'hépatite C** : Les données portant sur l'utilisation du temsavir chez des sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C sont limitées.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver RUKOBIA à une température située entre 15 et 25 °C.

Les professionnels de la santé doivent recommander à leurs patients de retourner tout médicament non utilisé à une pharmacie pour une mise au rebut appropriée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'exigences particulières concernant l'utilisation ou la manipulation de ce produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

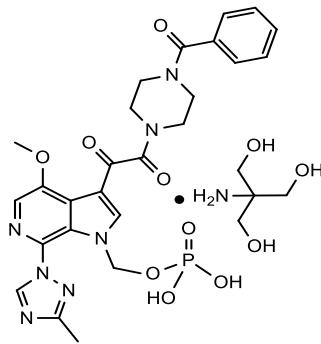
Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : fostemsavir trométhamine

Nom chimique : dihydrogénophosphate de {3-[(4-benzoylpipérazin-1-yl)-oxoacétyl]-4-méthoxy-7-(3-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-1-yl)méthyle, 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{25}H_{26}N_7O_8P \cdot C_4H_{11}NO_3$
704,6 g/mol (583,5 sous forme d'acide libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le fostemsavir trométhamine est une poudre blanche soluble à plus de 250 mg/mL dans des solutions aqueuses dont le pH est supérieur à 3,7.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Infection par le VIH-1 chez les adultes ayant déjà reçu de multiples traitements qui présentent une infection à VIH-1 multirésistante aux médicaments

L'efficacité de RUKOBIA chez les adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu de multiples traitements a été déterminée à partir des données de la semaine 96 d'un essai clinique international de phase III mené à double insu avec répartition aléatoire partielle et contrôlé par placebo (essai BRIGHTE [205888]).

L'essai BRIGHTE a été mené auprès de 371 sujets ayant déjà reçu de multiples traitements et résistants à plusieurs classes de médicaments utilisés contre le VIH-1. Tous les sujets devaient présenter au départ une charge virale ≥ 400 copies/mL et devaient être encore traités par au maximum 2 classes d'antirétroviraux en raison d'une résistance, d'une intolérance, de contre-indications ou d'autres préoccupations liées à l'innocuité. Les sujets ont été affectés à une cohorte à répartition aléatoire ou à une cohorte sans répartition aléatoire dont les caractéristiques étaient les suivantes :

- Au sein de la cohorte à répartition aléatoire (n = 272), les sujets avaient à leur disposition, à l'étape de la sélection, au moins 1 et au plus 2 agents antirétroviraux pleinement actifs qui pouvaient leur être administrés en association dans le cadre d'un traitement de fond efficace. Les sujets répartis au hasard ont reçu à l'insu soit RUKOBIA à 600 mg 2 fois par jour (n = 203) soit le placebo (n = 69), en plus du schéma thérapeutique défaillant qu'ils suivaient alors, pendant 8 jours de monothérapie fonctionnelle. Au-delà du jour 8, les sujets répartis au hasard ont reçu en mode ouvert RUKOBIA à 600 mg 2 fois par jour, plus un traitement de fond optimisé (TFO) choisi par l'investigateur. Cette cohorte fournit des données probantes principales de l'efficacité de RUKOBIA.
- Au sein de la cohorte sans répartition aléatoire (n = 99), les sujets n'avaient à leur disposition au moment de leur sélection aucun agent antirétroviral pleinement actif approuvé. Les sujets non répartis au hasard ont reçu en mode ouvert RUKOBIA à 600 mg 2 fois par jour, plus un TFO à partir du jour 1. L'ajout d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux au TFO était autorisé dans la cohorte sans répartition aléatoire.

Dans la cohorte à répartition aléatoire, les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre le groupe placebo et celui traité par le fostemsavir (voir le **Tableau 9**).

Tableau 9 Résumé des caractéristiques démographiques et initiales dans la population en intention de traiter exposée (ITT-E) de l'essai BRIGHTE

	Cohorte à répartition aléatoire			Cohorte sans répartition aléatoire FTR à 600 mg 2 fois par jour N = 99	TOTAL N = 371
	Placebo ^a N = 69	FTR à 600 mg 2 fois par jour N = 203	Total N = 272		
Sexe, n (%)					
Hommes	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Âge (ans^b)					
Médian	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65 , n (%)	1 (1)	9 (4)	10 (4)	2 (2)	12 (3)
Race, n (%)					

	Cohorte à répartition aléatoire			Cohorte sans répartition aléatoire FTR à 600 mg 2 fois par jour N = 99	TOTAL N = 371
	Placebo ^a N = 69	FTR à 600 mg 2 fois par jour N = 203	Total N = 272		
Blanche	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Taux d'ARN du VIH-1 initial (log₁₀ copies/mL)					
Médian	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm³)					
Médian	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm³), n (%)					
< 20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
< 200	49 (71)	150 (73)	199 (72)	79 (79)	278 (75)
Antécédents de sida, n (%)^c					
Oui	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
N^{bre} d'années de traitement de l'infection par le VIH, n (%)					
> 15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
N^{bre} de traitements antirétroviraux antérieurs (y compris le traitement actuel défaillant), n (%)					
5 ou plus	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
N^{bre} d'agents pleinement actifs dans le TFO original du sujet, n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
N^{bre} de sujets ayant des antécédents de co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

^a Les sujets affectés au hasard au groupe placebo ont reçu du fostemsavir à 600 mg 2 fois par jour pendant la phase en mode ouvert.

^b L'âge est imputé lorsque la date de naissance complète n'est pas fournie.

^c Antécédents de sida = Oui si un sujet présente un nadir des CD4+ < 200 cellules/mm³, ou si la réponse à la question « Le sujet a-t-il le sida? » dans le cahier de recherche formalisé (CRF) des antécédents de la maladie est affirmative.

^d N = 15 (15 %) ont reçu de l'ibalizumab, qui était un médicament expérimental au début de l'essai BRIGHTE

L'analyse du paramètre d'évaluation principal, fondée sur la diminution moyenne corrigée du taux d'ARN du VIH-1 du jour 1 au jour 8 dans la cohorte à répartition aléatoire, a démontré la supériorité de RUKOBIA sur le placebo (diminution de 0,79 p/r à 0,17 log₁₀ copies/mL, respectivement; $p < 0,0001$, population en intention de traiter exposée [ITT-E]) (**Tableau 10**).

Tableau 10 Variation en log₁₀ (copies/mL) du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 du jour 1 au jour 8 (cohorte à répartition aléatoire) dans la population ITT-E de l'essai BRIGHTE

Traitement attribué lors de la répartition aléatoire	n	Moyenne corrigée ^a (IC à 95 %)	Différence ^b (IC à 95 %)	Valeur p ^c
Placebo	69	-0,166 (-0,326 à -0,007)	-	-
RUKOBIA à 600 mg, 2 fois par jour	201 ^d	-0,791 (-0,885 à -0,698)	-0,625 (-0,810 à -0,441)	< 0,0001

^a Moyenne corrigée selon le taux en log₁₀ d'ARN du VIH-1 au jour 1.

^b Différence : RUKOBIA moins placebo.

^c Valeur moyenne de la variation de la charge virale par rapport au départ (RUKOBIA = placebo).

^d Deux sujets traités par RUKOBIA pour lesquels le taux d'ARN du VIH-1 pour le jour 1 n'était pas indiqué n'ont pas été inclus dans l'analyse.

Au jour 8, 65 % (131/203) et 46 % (93/203) des sujets traités par RUKOBIA présentaient une diminution de leur charge virale par rapport au départ > 0,5 log₁₀ copies/mL et > 1 log₁₀ copies/mL, respectivement, comparativement à 19 % (13/69) et 10 % (7/69) des sujets, respectivement, dans le groupe placebo.

L'analyse par sous-groupe a révélé que chez les sujets répartis au hasard qui avaient reçu RUKOBIA et qui présentaient au départ un taux d'ARN du VIH-1 > 1 000 copies/mL, la diminution médiane de la charge virale obtenue était de 1,015 log₁₀ copies/mL au jour 8, comparativement à 0,00 log₁₀ copies/mL chez les sujets ayant reçu le placebo à l'insu. Chez Les sujets qui présentaient au départ un taux d'ARN du VIH-1 ≤ 1 000 copies/mL, la diminution médiane de la charge virale a été de 0,14 log₁₀ copies/mL au jour 8, comparativement à 0,06 log₁₀ copies/mL chez les sujets ayant reçu le placebo à l'insu.

Le nombre d'antirétroviraux (pleinement actifs ou non) que comprenait le TFO variait beaucoup. Chez la majorité des sujets (84 %), le dolutégravir était une composante du TFO, et environ la moitié d'entre eux (51 % globalement) recevaient aussi le darunavir avec le ritonavir ou le cobicistat. Les résultats virologiques dans la population ITT-E analysés selon un algorithme d'analyse ponctuelle (Snapshot) à la semaine 48 étaient conformes à ceux observés aux semaines 24 et 96.

Les résultats virologiques dans la population ITT-E de l'essai BRIGHTE aux semaines 24, 48 et 96 (y compris les résultats selon les principales covariables initiales) analysés selon un algorithme d'analyse ponctuelle (Snapshot) sont présentés au **Tableau 11** pour la cohorte à répartition aléatoire.

Tableau 11 Résultats virologiques (taux d'ARN du VIH-1 < 40 copies/mL) en fonction des covariables initiales aux semaines 24, 48 et 96 avec RUKOBIA (à 600 mg 2 fois par jour) plus un TFO (cohorte à répartition aléatoire) dans l'essai BRIGHT E (population ITT-E, algorithme d'analyse ponctuelle)

	RUKOBIA à 600 mg 2 fois par jour + TFO		
	Semaine 24 (n = 272)	Semaine 48 (n = 272)	Semaine 96 (n = 272)
Taux d'ARN du VIH-1 < 40 copies/mL	53 %	54 %	60 %
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 40 copies/mL	40 %	38 %	30 %
Données de la fenêtre temporelle non inférieures à 40 copies/mL	32 %	26 %	12 %
Abandon pour manque d'efficacité	< 1 %	2 %	4 %
Abandon pour d'autres motifs et sans suppression virologique	1 %	3 %	6 %
Changement de traitement antirétroviral	6 %	7 %	8 %
Absence de données virologiques	7 %	8 %	10 %
Raisons :			
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès	4 %	5 %	6 %
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour d'autres raisons	2 %	3 %	3 %
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participation à l'étude	1 %	< 1 %	2 %
Taux d'ARN du VIH-1 < 40 copies/mL selon différentes covariables initiales			
Charge virale plasmatique initiale (copies/mL)			
< 100 000	60 % (116/192)	61 % (118/192)	65 % (124/192)
≥ 100 000	35 % (28/80)	35 % (28/80)	49 % (39/80)
Nombre de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm³), n (%)			
< 20	32 % (23/72)	35 % (25/72)	46 % (33/72)
20 à < 50	48 % (12/25)	48 % (12/25)	56 % (14/25)
50 à < 200	58 % (59/102)	58 % (59/102)	61 % (62/102)
≥ 200	68 % (50/73)	68 % (50/73)	74 % (54/73)
Nombre de classes d'antirétroviraux pleinement actives et disponibles dans le TFO initial			
0 ^a	31 % (5/16)	31 % (5/16)	19 % (3/16)
1	56 % (80/142)	58 % (82/142)	65 % (92/142)
2	52 % (59/114)	52 % (59/114)	60 % (68/114)

	RUKOBIA à 600 mg 2 fois par jour + TFO		
	Semaine 24 (n = 272)	Semaine 48 (n = 272)	Semaine 96 (n = 272)
Utilisation du DTG et du DRV^b comme composantes du TFO			
DTG et DRV	58 % (68/117)	51 % (60/117)	64 % (75/117)
Avec DTG, sans DRV	54 % (61/112)	60 % (67/112)	63 % (71/112)
Sans DTG, avec DRV	29 % (5/17)	47 % (8/17)	47 % (8/17)
Sans DTG ni DRV	38 % (10/26)	42 % (11/26)	35 % (9/26)
Sexe			
Hommes	52 % (104/200)	51 % (102/200)	59 % (118/200)
Femmes	56 % (40/72)	61 % (44/72)	63 % (45/72)
Race			
Blancs	49 % (90/185)	50 % (92/185)	56 % (103/185)
Noirs ou Afro-américains/autres	62 % (54/87)	62 % (54/87)	69 % (60/87)
Âge (ans)			
< 50	50 % (81/162)	50 % (81/162)	59 % (96/162)
≥ 50	57 % (63/110)	59 % (65/110)	61 % (67/110)

DTG = dolutégravir; DRV = darunavir.

^a Comprend des sujets chez lesquels aucun TFO n'a jamais été instauré, ou qui ont été erronément placés dans la cohorte à répartition aléatoire, ou qui avaient à leur disposition 1 agent antirétroviral actif ou plus au moment de leur sélection, mais qui n'ont pas utilisé ces agents dans le cadre de leur TFO initial.

^b Le darunavir a été administré en concomitance avec le ritonavir ou le cobicistat.

Dans la cohorte à répartition aléatoire, des taux d'ARN du VIH-1 < 200 copies/mL ont été obtenus chez 68 %, 69 %, et 64 % des sujets aux semaines 24, 48 et 96, respectivement. À ces temps de mesure, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/mL était de 75 %, 70 % et 64 %, respectivement (ITT-E, algorithme d'analyse ponctuelle). La variation moyenne du nombre de lymphocytes CD4+ par rapport au début de l'étude a continué d'augmenter avec le temps (à raison de 90 cellules/mm³ à la semaine 24, 139 cellules/mm³ à la semaine 48 et 205 cellules/mm³ à la semaine 96). Selon une analyse par sous-groupe dans la cohorte à répartition aléatoire, chez les sujets qui présentaient le plus faible nombre de lymphocytes CD4+ initial (< 20 cellules/mm³), le nombre de lymphocytes CD4+ avait augmenté avec le temps d'une façon comparable à celle des sujets qui présentaient des valeurs initiales plus élevées de lymphocytes CD4+ (> 50, > 100, > 200 cellules/mm³).

Dans la cohorte sans répartition aléatoire, des taux d'ARN du VIH-1 < 40 copies/mL ont été obtenus chez 37 % des sujets à la semaine 24, 38 % des sujets à la semaine 48 et 37 % des sujets à la semaine 96. À chacun de ces temps d'évaluation, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 200 copies/mL était respectivement de 42 %, 43 % et 39 %, et la proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/mL était respectivement de 44 %, 44 % et 40 % (population ITT-E, algorithme d'analyse ponctuelle). La variation moyenne du nombre de lymphocytes CD4+ par rapport au début de l'étude a augmenté avec le temps : 41 cellules/mm³ à la semaine 24, 64 cellules/mm³ à la semaine 48 et 119 cellules/mm³ à la semaine 96.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Le temsavir a démontré une activité antivirale contre 3 souches de laboratoire à tropisme CCR5 du VIH-1 du sous-type B, avec des CE₅₀ allant de 0,4 à 1,7 nM. Les écarts de sensibilité au temsavir ont été plus étendus pour les souches de laboratoire à tropisme CXCR4, les CE₅₀ pour 2 souches ayant été de 0,7 et 2,2 nM et les CE₅₀ pour 3 souches ayant été de 14,8, 16,2 et > 2 000 nM. L'activité antivirale du temsavir contre des isolats cliniques du VIH-1 du sous-type B a varié selon le tropisme, les CE₅₀ médianes contre les virus à tropisme CCR5, les virus à tropisme CXCR4 et les virus à tropisme double/mixte ayant été de 3,7 nM (n = 9; min.-max. : 0,3 – 345 nM), 40,9 nM (n = 4; min.-max. : 0,6 – > 2 000 nM) et 0,8 nM (n = 2; min.-max. : 0,3 – 1,3), respectivement, illustrant la vaste gamme de CE₅₀ du temsavir pour des souches ayant des tropismes différents.

Une analyse des données sur 1 337 échantillons cliniques obtenus au cours du programme de développement clinique du fostemsavir (881 échantillons du sous-type B, 156 échantillons du sous-type C, 43 échantillons du sous-type A, 17 échantillons du sous-type A1, 48 échantillons du sous-type F1, 29 échantillons du sous-type BF1, 19 échantillons du sous-type BF, 5 échantillons du sous-type CRF01_AE et 139 échantillons d'autres sous-types) a montré que la sensibilité au temsavir variait beaucoup d'un sous-type à l'autre, les écarts des CE₅₀ étant très étendus, soit de 0,018 nM à > 5 000 nM. Pour la majorité des isolats du sous-type B (84 %, soit 740 sur 881), la CE₅₀ a été de moins de 10 nM et la CE₅₀ a été > 100 nM pour 6 % des isolats. La CE₅₀ a été > 100 nM pour 9 % de tous les isolats de tous les sous-types testés. La CE₅₀ a été > 100 nM pour une plus forte proportion (21 % à 38 %) des isolats des sous-types BF, F1 et BF1 et pour tous les isolats du sous-type AE (5 sur 5). Selon un panel supplémentaire d'isolats cliniques de sous-types non B, les CE₅₀ de temsavir ont dépassé les limites supérieures des concentrations testées (> 1 800 nM) dans tous les isolats du sous-type E (AE; 3 sur 3), du groupe O (2 sur 2) et du VIH-2 (1 sur 1) et dans certains isolats du sous-type D (1 sur 4) et du sous-type G (1 sur 3).

Activité antivirale réduite contre le sous-type AE

RUKOBIA n'est pas recommandé pour le traitement des infections causées par des souches de VIH-1 du groupe M du sous-type CRF01_AE.

Le temsavir a eu une activité antivirale réduite contre 14 isolats différents du sous-type AE dans les tests sur les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) et le test Phenosense Entry, ce qui indique que les virus du sous-type AE (ou E) sont intrinsèquement moins sensibles au temsavir. Le génotypage des virus du sous-type AE a permis d'identifier des polymorphismes aux positions S375H et M475I des acides aminés de la gp120 qui ont été associés à une sensibilité réduite au fostemsavir. Le sous-type AE est un sous-type prédominant en Asie du Sud-Est, mais qui n'est pas très répandu ailleurs dans le monde.

Deux sujets de la cohorte à répartition aléatoire de l'essai clinique étaient infectés par le sous-type AE du virus au moment de la sélection. Un sujet (variation de la CE₅₀ > 4 747 fois et substitutions aux positions en S375H et M475I de la gp120 au départ) n'ont pas répondu au fostemsavir au jour 8. Un deuxième sujet (variation de la CE₅₀ de 298 fois et substitution en position S375H de la gp120 au départ) a reçu un placebo pendant la monothérapie fonctionnelle. Il y avait une suppression virologique chez les deux sujets à la semaine 96, pendant le TFO (comportant le dolutégravir) administré avec RUKOBIA.

Activité antivirale en association avec d'autres agents antiviraux

Aucun médicament intrinsèquement actif contre le VIH n'a exercé d'activité antagoniste à l'égard du temsavir. Des évaluations *in vitro* ont été effectuées en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, zalcitabine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, fumarate de ténofovir disoproxil, zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirenz, névirapine, delavirdine, rilpivirine), des inhibiteurs de la protéase (amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, darunavir), l'inhibiteur de fusion de la gp41 enfuvirtide, l'antagoniste du corécepteur CCR5 maraviroc, l'inhibiteur post-attachement du VIH ciblant le récepteur CD4 ibalizumab, et des inhibiteurs de l'intégrase (dolutégravir, raltégravir). De plus, les antiviraux sans activité intrinsèque contre le VIH (entécavir, ribavirine) n'ont aucun effet apparent sur l'activité du temsavir.

Effet du sérum humain et des protéines sériques

Les études *in vitro* n'ont mis en évidence aucun effet significatif du sérum. L'infection de cellules PM1 ou MT-2 par les souches de laboratoire du VIH-1 LAI et NL4-3 a démontré que la présence de sérum humain à 40 % diminuait de 1,5 à 2,1 fois la puissance anti-VIH du temsavir.

Résistance *in vitro*

Des variants du VIH-1 présentant une sensibilité réduite au temsavir ont été sélectionnés en culture cellulaire après le passage des souches virales NL4-3, LAI et BaL dans une lignée de lymphocytes T. Pour certains virus, la sensibilité au temsavir a été réduite de 18 à 159 fois et l'analyse génotypique a mis en évidence les substitutions d'acides aminés émergentes suivantes dans la gp120 : L116P/Q, L175P, A204D, V255I, A281V, M426L, M434I et M475I (les substitutions S375I ont été caractérisées à partir de données *in vivo* obtenues avec un inhibiteur de l'attachement connexe). En général, la plupart des substitutions ont été détectées dans les régions conservées (C1, C2, C4 et C5) de l'enveloppe de la gp120, ce qui confirme que le temsavir cible la protéine d'enveloppe virale pendant l'infection.

Des virus recombinants à substitution unique ont été produits dans la souche LAI du VIH-1, et la sensibilité au temsavir des recombinants obtenus a été évaluée (L116P [> 340 fois], A204D [> 340 fois], S375M [47 fois], S375V [5,5 fois], S375Y [> 10 000 fois], M426L [81 fois], M426V [3,3 fois], M434I [11 fois], M434T [15 fois], M475I [5 fois], M475L [17 fois] et M475V [9,5 fois]). Deux autres substitutions d'acides aminés, L116P et A204D, situées loin de la poche de liaison au récepteur CD4 de la gp120, ont conféré une réduction substantielle de la sensibilité au temsavir dans les souches LAI (diminution à hauteur de plus de 340 fois). Toutefois, ces deux acides aminés sont strictement conservés dans des gènes d'enveloppe en contexte clinique et ces polymorphismes particuliers à ces positions n'ont pas été observés cliniquement durant le traitement par RUKOBIA.

Le temsavir est demeuré actif contre des virus indépendants du CD4 obtenus en laboratoire. Par conséquent, il est peu probable que le traitement par le fostemsavir favorise l'apparition d'une résistance au temsavir par la génération de virus indépendants du CD4.

Résistance croisée

L'ibalizumab, un inhibiteur post-attachement ciblant les cellules CD4, et le fostemsavir, un inhibiteur de l'attachement ciblant la gp120, développent une résistance dans la gp120. Cinq virus sur sept résistants à l'ibalizumab sont demeurés sensibles au temsavir, tandis qu'il y

avait une réduction de la sensibilité des deux autres virus tant au temsavir (sensibilité > 1 400 fois moindre) qu'à l'ibalizumab. Une résistance au maraviroc, un antagoniste du corécepteur CCR5, peut aussi se développer dans l'enveloppe de la gp120. Certains virus à tropisme CCR5 résistants au maraviroc ont présenté une sensibilité réduite au temsavir. Les virus résistants à l'enfuvirtide, un inhibiteur de fusion de la gp41, ont conservé leur sensibilité au temsavir. Le temsavir a conservé son activité contre le type sauvage des virus résistants au raltégravir, un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI), à la rilpivirine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), à l'abacavir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), à la lamivudine, au ténofovir, à la zidovudine, ainsi qu'à l'atazanavir et au darunavir, des inhibiteurs de protéase (IP).

De plus, l'ibalizumab, le maraviroc, l'enfuvirtide, le raltégravir (un ITBI), des INNTI (éfavirenz et rilpivirine), des INTI (abacavir et ténofovir) et des IP (atazanavir et darunavir) ont conservé leur activité contre des mutants dirigés ayant une sensibilité réduite au temsavir (S375M, M426L ou M426L plus M475I) ou contre des enveloppes en contexte clinique dont la sensibilité au temsavir était réduite au départ.

Réponse au jour 8 en fonction du génotype et du phénotype

L'effet des polymorphismes associés à la résistance (PAR) de la gp120 sur la réponse à la monothérapie fonctionnelle par le fostemsavir au jour 8 a été évalué au moyen d'une analyse selon le traitement reçu en censurant les sujets chez qui il y avait eu une diminution du taux d'ARN du VIH-1 > 0,4 log₁₀ entre la sélection et le départ ou présentant < 400 copies/mL au moment de la sélection (n = 47 sujets censurés).

La présence de PAR de la gp120 aux sites clés S375, M426, M434 ou M475 a été associée à une diminution globale moins importante du taux d'ARN du VIH-1 et à un moins grand nombre de sujets obtenant une diminution du taux d'ARN du VIH-1 > 0,5 log₁₀ copies/mL par rapport aux sujets chez qui ces sites n'étaient pas modifiés (**Tableau 12**). Toutefois, la présence de PAR de la gp120 n'a pas empêché les sujets d'obtenir une réponse > 0,5 log₁₀ copies/mL au jour 8. Les PAR de la gp120 présents au départ qui étaient le plus souvent associés à une réduction de la réponse (soit < 0,5 log₁₀ copies/mL) au jour 8 étaient S375M, M426L et M475V (**Tableau 12**). Il n'y a pas eu de différence pour ce qui est des taux de réponse et de la diminution médiane de la charge virale chez les sujets présentant plus d'un PAR de la gp120.

Tableau 12 Résultats dans la cohorte à répartition aléatoire traitée par le fostemsavir en fonction de la présence au moment de la sélection de PAR de la gp120 (analyse selon le traitement reçu^a)

PAR de l'enveloppe	Taux de réponse au jour 8 (diminution > 0,5 log ₁₀), n = 151	Diminution médiane de la charge virale (log ₁₀) du départ au jour 8, n = 151
Globalement	107/151 (71 %)	1,05
Pas de PAR de la gp120 (à des sites prédéfinis)	70/83 (84 %)	1,11
PAR de la gp120 prédéfinis :		
S375I/M/N/T, M426L, M434I, or M475I/V	37/68 (54 %)	0,66
S375M	1/5 (20 %)	0,32
M426L	6/17 (35 %)	0,19
M434I	3/6 (50 %)	0,66
M475V	0/1 (0 %)	0
1 PAR de la gp120	38/62 (61 %)	1,03
2 ou 3 PAR de la gp120	18/26 (69 %)	1,09

^a Les sujets chez qui il y avait < 400 copies/mL au moment de la sélection ou chez qui il y avait eu une diminution > 0,4 log₁₀ entre la sélection et le départ ont été écartés.

Le facteur de variation (*fold change*) de la sensibilité au temsavir des isolats des sujets au moment de la sélection était très variable, soit de 0,06 à 6 651.

L'effet du phénotype du fostemsavir au moment de la sélection sur une réponse correspondant à une diminution > 0,5 log₁₀ au jour 8 a été évalué dans le cadre de l'analyse selon le traitement reçu. Chez la majorité de ces sujets (55 %, soit 83 sur 151), le facteur de variation de la CE₅₀ de temsavir au moment de la sélection a été normalisé en fonction d'un virus de référence et fixé à < 2 fois. Le taux de réponse pour les phénotypes du fostemsavir ≤ 2 a été de 80 % (66 sur 83) (Tableau 13). Les taux de réponse pour les facteurs de variation de plus de 2 à 200 des phénotypes du fostemsavir ont été légèrement diminués (69 %, soit 29 sur 42). Les facteurs de variation phénotypiques > 200 ont entraîné des taux de réponse au fostemsavir inférieurs (29 %, soit 5 sur 17). Chez 5 sujets, malgré une sensibilité au fostemsavir > 200 fois moindre et la présence au moment de la sélection de PAR de la gp120, il y a eu des diminutions > 1 log₁₀ du taux d'ARN du VIH-1 au jour 8. L'absence de résistance aux médicaments de fond ou des concentrations supérieures de fostemsavir n'expliquent pas la réponse > 1 log₁₀ chez ces 5 sujets.

Tableau 13 Taux de réponse dans la cohorte à répartition aléatoire traitée par le fostemsavir (diminution > 0,5 log₁₀ au jour 8) en fonction du phénotype au moment de la sélection

Facteur de variation du phénotype du fostemsavir	Taux de réponse au jour 8 (diminution > 0,5 log ₁₀) d'après l'analyse selon le traitement reçu ^a , n = 151
Non déclaré	9
0 à 2	66/83 (80 %)
> 2 à 10	17/25 (68 %)
10 à 200 (min.-max. : 11 – 104)	12/17 (71 %)
> 200 (min.-max. : 234 – 6 651)	5/17 (29 %)

^a Les sujets chez qui il y avait < 400 copies/mL au moment de la sélection ou chez qui il y avait eu une diminution > 0,4 log₁₀ entre la sélection et le départ ont été écartés.

Résistance *in vivo*

Le pourcentage de sujets chez qui il y a eu un échec virologique à l'analyse de la semaine 96 a été de 25 % (69 sur 272) dans la cohorte à répartition aléatoire (25 % [51 sur 203] chez les sujets ayant reçu à l'insu une monothérapie fonctionnelle par le fostemsavir et 26 % [18 sur 69] chez les sujets ayant reçu à l'insu un placebo pendant la période à double insu de 8 jours) (**Tableau 14**). L'échec virologique était défini comme suit : taux d'ARN du VIH-1 ≥ 400 copies/mL confirmé après une suppression confirmée antérieurement à moins de 400 copies/mL, ≥ 400 copies/mL à la dernière mesure disponible avant l'abandon du traitement ou augmentation du taux d'ARN du VIH-1 > 1 log₁₀ copies/mL à n'importe quel moment au-dessus du nadir (≥ 40 copies/mL). Globalement, 51 % des sujets évaluable (27 sur 53) chez qui il y avait un échec virologique dans les cohortes à répartition aléatoire présentaient des substitutions génotypiques de la gp120 survenues en cours de traitement dans 4 sites clés (S375, M426, M434 et M475) (**Tableau 14**).

Le facteur de variation médian de la CE₅₀ de temsavir au moment de l'échec dans les isolats des sujets évaluable de la cohorte à répartition aléatoire présentant des substitutions de la gp120 survenues en cours de traitement à la position 375, 426, 434 ou 475 (n = 26) a été de 1 755. Dans les isolats des sujets évaluable de la cohorte à répartition aléatoire ne présentant pas de substitutions de la gp120 survenues en cours de traitement à ces positions (n = 27), le facteur de variation médian de la CE₅₀ de temsavir était de 3,6 au moment de l'échec.

Trente pour cent des échecs virologiques (21 sur 69) dans les groupes à répartition aléatoire réunis étaient associés à une résistance génotypique ou phénotypique à au moins un médicament du TFO au moment de la sélection et 48 % des échecs virologiques (31 sur 64) pour lesquels on avait des données obtenues après le début de l'essai étaient associés à une résistance survenue en cours de traitement à au moins un médicament du TFO.

Le taux d'échec virologique a été plus élevé dans la cohorte sans répartition aléatoire, soit de 51 % (50 sur 99) (**Tableau 14**). La proportion des échecs virologiques chez les sujets qui présentaient des PAR de la gp120 au moment de la sélection était semblable dans la cohorte à répartition aléatoire et dans la cohorte sans répartition aléatoire, mais la proportion des sujets qui présentaient des substitutions de la gp120 associées à la résistance survenues en cours de traitement au moment de l'échec était plus élevée dans la cohorte sans répartition aléatoire (**Tableau 14**). Le facteur de variation médian de la CE₅₀ de temsavir au moment de l'échec dans les isolats des sujets évaluable de la cohorte sans répartition aléatoire présentant des substitutions survenues en cours de traitement à la position 375, 426, 434 ou 475 (n = 33) a été de 4 216; il a été de 767 dans les isolats des sujets ne présentant pas de substitutions associées

à la résistance survenues en cours de traitement et chez qui le traitement avait échoué (n = 12). Comme il y avait moins d'options pour le traitement antirétroviral dans le groupe sans répartition aléatoire, 90 % des échecs virologiques (45 sur 50) dans ce groupe étaient associés à une résistance génotypique ou phénotypique à au moins un médicament du TFO au moment de la sélection et 55 % des échecs virologiques (27 sur 49) pour lesquels on avait des données obtenues après le début de l'essai dans le groupe sans répartition aléatoire étaient associés à une résistance survenue en cours de traitement à au moins un médicament du TFO.

Tableau 14 Échecs virologiques dans l'essai BRIGHTE

	Cohorte à répartition aléatoire Total	Cohorte sans répartition aléatoire Total
Nombre d'échecs virologiques	69/272 (25 %)	50/99 (51 %)
Avec PAR de la gp120 au moment de la sélection (parmi les sujets pour lesquels on avait des données génotypiques)	42/68 (62 %)	26/48 (54 %)
Échecs virologiques chez les sujets pour lesquels on avait des données obtenues après le début de l'essai	53	45
Avec SAR de la gp120 survenues en cours de traitement	27/53 (51 %)	33/45 (73 %)
S375N	18/53 (34 %)	21/45 (47 %)
M426L/I	17/53 (32 %)	23/45 (51 %)
M434I/L	5/53 (9 %)	5/45 (11 %)
M475I/L/V	8/53 (15 %)	5/45 (11 %)

PAR : polymorphismes associés à la résistance; SAR = substitutions associées à la résistance

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Le fostemsavir a fait l'objet d'évaluations dans le cadre d'études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées à des rats (jusqu'à 26 semaines) et des chiens (jusqu'à 39 semaines). Les principaux effets observés ont été une toxicité testiculaire (dégénérescence de l'épithélium séminifère, diminution de la motilité des spermatozoïdes et altérations morphologiques spermatiques), une toxicité rénale (diminution du pH de l'urine, dilatation des tubules rénaux, augmentation du poids des reins et du volume de l'urine), une toxicité surrénalienne (angiectasie, augmentation de la taille et du poids des glandes) et une toxicité hépatique (dépôts de pigment biliaire canaliculaire hépatique et dépôts du pigment lipofuscine dans les cellules de Kupffer). Ces résultats ont été observés uniquement chez les rats (à des expositions systémiques ≥ 30 fois l'exposition clinique humaine de 600 mg 2 fois par jour d'après l'ASC), sauf la toxicité hépatique signalée chez les chiens (à des expositions multiples ≥ 3). La majorité de ces effets dépendaient de la durée et étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Cancérogénicité

Dans une étude de cancérogénicité d'une durée de 2 ans menée chez des rats et dans une étude de cancérogénicité menée chez des souris transgéniques pendant 26 semaines, le fostemsavir n'a entraîné aucune augmentation statistiquement significative des tumeurs par rapport aux témoins. L'exposition quotidienne maximale chez le rat était approximativement 5 fois (mâles) et 16 fois (femelles) supérieure à celle des humains à la DMRH.

Mutagénicité

Aucune génotoxicité du fostemsavir n'a été mise en évidence dans l'épreuve de mutation inverse bactérienne (test d'Ames sur *Salmonella* et *E. coli*), dans un test de dépistage des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains et dans un test sur les micronoyaux de la moelle osseuse du rat.

Fertilité

L'administration de fostemsavir par voie orale n'a pas eu d'effet indésirable sur la fertilité des rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour chez les mâles et jusqu'à 600 mg/kg/jour chez les femelles (> 100 fois l'exposition clinique humaine de 600 mg 2 fois par jour d'après l'ASC). Chez les mâles, les principaux effets étaient la présence de signes pathologiques macroscopiques et microscopiques proportionnels à la dose dans les testicules et les épидидymes, une réduction du poids de la prostate et de la vésicule séminale, et une diminution de la densité du sperme (à > 85 fois l'exposition clinique humaine de 600 mg 2 fois par jour d'après l'ASC), accompagnée d'une réduction de la motilité et d'une augmentation des anomalies des spermatozoïdes (à > 95 fois l'exposition clinique humaine de 600 mg 2 fois par jour d'après l'ASC). Ces observations n'ont pas été jugées pertinentes sur le plan clinique.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr RUKOBIA

Comprimés de fostemsavir à libération prolongée

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

Pour quoi utilise-t-on RUKOBIA?

- RUKOBIA est utilisé pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes qui ont pris de nombreux autres médicaments antirétroviraux sans parvenir à bien maîtriser l'infection.
- Il est utilisé chez les patients porteurs d'une souche du VIH résistante à de nombreux médicaments antirétroviraux.
- RUKOBIA est utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Comment RUKOBIA agit-il?

RUKOBIA appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelés « inhibiteurs de fixation ». Il agit en se liant au virus, ce qui empêche ce dernier de se fixer aux cellules sanguines et de les infecter.

RUKOBIA aide à réduire la quantité de virus dans l'organisme et à faire en sorte que cette quantité demeure faible, ce qui aide à maintenir le nombre de lymphocytes CD4+ dans votre sang. Les lymphocytes CD4+, un type de globules blancs, sont importants, car ils aident votre organisme à combattre les infections. RUKOBIA ne permet pas de guérir l'infection par le VIH.

Quels sont les ingrédients de RUKOBIA?

Ingrédient médicinal : 600 mg de fostemsavir (sous forme de fostemsavir trométhamine).

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc.

RUKOBIA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé à libération prolongée contenant 600 mg de fostemsavir

Ne pas utiliser RUKOBIA si :

- vous êtes allergique au fostemsavir ou à un ingrédient de RUKOBIA (voir la liste ci-dessus);
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - la carbamazépine ou la phénytoïne, des anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions;
 - la rifampicine, qui est utilisée pour traiter certaines infections bactériennes comme la tuberculose;
 - le mitotane, qui est utilisé pour traiter plusieurs types de cancer;
 - l'enzalutamide, qui est utilisé pour traiter le cancer de la prostate;
 - les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), une herbe médicinale utilisée pour traiter la dépression.

Il est déconseillé de prendre ce médicament avec RUKOBIA :

- l'association elbasvir-grazoprévir, qui est utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C.

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

- si vous avez ou avez déjà eu un problème de cœur, dont un allongement de l'intervalle QTc (rythme cardiaque irrégulier);
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes au foie, y compris une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Votre professionnel de la santé voudra peut-être vous faire subir des analyses de sang pour mesurer votre taux d'enzymes hépatiques avant et pendant votre traitement par RUKOBIA.

Autres mises en garde :

Grossesse :

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, informez-en votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas prendre RUKOBIA si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si RUKOBIA peut être nocif pour votre enfant à naître. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par RUKOBIA, dites-le à votre professionnel de la santé.

Registre des grossesses :

Il existe un registre pour les femmes qui prennent des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements au sujet de la santé des femmes enceintes et de leurs bébés. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par RUKOBIA, demandez à votre professionnel de la santé comment procéder pour vous inscrire à ce registre.

Allaitement :

Si vous prenez RUKOBIA, vous ne devez pas allaiter, parce que RUKOBIA peut passer dans le lait maternel. Vous ne devez pas non plus allaiter si vous êtes porteuse du VIH, parce que vous pourriez transmettre le VIH à votre bébé. Un bébé allaité peut contracter le VIH de sa mère.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (trouble associé à des perturbations de votre système immunitaire) et troubles auto-immuns :

Il peut y avoir des perturbations de votre système immunitaire lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. Votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées cachées depuis longtemps. Des troubles auto-immuns (où le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme) peuvent également survenir lorsque vous aurez commencé à prendre des médicaments contre l'infection par le VIH, par exemple : la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux) ou la polymyosite (qui touche les muscles). Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Consultez le tableau *Effets secondaires graves et mesures à prendre*.

Allongement de l'intervalle QTc (problème de rythme cardiaque) :

RUKOBIA peut causer un trouble du rythme cardiaque appelé « allongement de l'intervalle QTc », qui provoque une irrégularité des battements du cœur. Si vous êtes une personne âgée, votre risque que ce problème cardiaque survienne lors d'un traitement par RUKOBIA pourrait être plus élevé. Consultez le tableau *Effets secondaires graves et mesures à prendre*.

Changements dans le fonctionnement du foie :

Si vous souffrez d'une infection par le virus de l'hépatite B ou C, dites-le à votre professionnel de la santé. Les modifications négatives des résultats des tests de la fonction hépatique sont plus probables si vous prenez RUKOBIA. Votre professionnel de la santé vérifiera vos enzymes hépatiques avant et pendant le traitement par RUKOBIA. Si vous cessez votre traitement contre l'hépatite B, cette dernière pourrait redevenir active. Pendant votre traitement par RUKOBIA, prenez toujours tous les médicaments qui vous ont été prescrits contre l'hépatite B ou C. Consultez le tableau *Effets secondaires graves et mesures à prendre*.

Autres complications :

Chez les patients qui reçoivent RUKOBIA des complications de l'infection à VIH peuvent survenir, notamment une infection. Pendant le traitement par RUKOBIA, vous devez être suivi de près par un professionnel de la santé qui possède de l'expérience dans le traitement du VIH.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec RUKOBIA :

- les médicaments utilisés pour traiter des maladies cardiaques, comme l'amiodarone, le disopyramide, le dofétilide, l'ibutilide, le procaïnamide, la quinidine ou le sotalol;
- les médicaments appelés « statines », comme la rosuvastatine, l'atorvastatine, la pitavastatine, la simvastatine ou la fluvastatine, qui sont utilisés pour abaisser les taux de cholestérol;
- l'éthinylœstradiol, qui est utilisé comme contraceptif ou pour l'hormonothérapie substitutive.

Comment prendre RUKOBIA :

- Prenez toujours RUKOBIA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a expliqué.

- Avalez les comprimés RUKOBIA en entier.
- Prenez les comprimés avec ou sans aliments.
- Vous ne devez pas couper, écraser, ni croquer les comprimés RUKOBIA avant de les avaler.
- Les comprimés RUKOBIA peuvent dégager une légère odeur vinaigrée, ce qui est normal.
- En cas de doute quant à la façon de prendre RUKOBIA, consultez votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose habituelle de RUKOBIA est de 1 comprimé deux fois par jour.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de RUKOBIA, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte. Ne doublez jamais votre dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

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

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

Les effets secondaires de RUKOBIA comprennent les suivants :

- nausées,
- diarrhée,
- maux de tête,
- éruption cutanée,
- étourdissements,
- maux de ventre,
- vomissements,
- somnolence,
- sensation de faiblesse,
- picotement, engourdissement ou faiblesse dans les mains et/ou les pieds
- indigestion,

- manque d'énergie,
- difficulté à dormir,
- douleur musculaire,
- démangeaisons,
- perturbation du goût,
- variation des résultats aux tests effectués en laboratoire pouvant indiquer des lésions musculaires,
- variation des résultats aux tests effectués en laboratoire pouvant indiquer des lésions rénales.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et troubles auto-immuns : fièvre, rougeur, éruption cutanée ou enflure, fatigue, douleur articulaire ou musculaire, engourdissement ou faiblesse apparaissant dans les mains et les pieds et se propageant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine ou battements rapides du cœur, jaunissement des yeux et de la peau.		X	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Allongement de l'intervalle QTc (problèmes de rythme cardiaque) : étourdissements, sensation de tête légère, changements du rythme cardiaque, évanouissement (perte de conscience)		X	
Changements dans le fonctionnement du foie : jaunissement du blanc des yeux et de la peau, urines foncées ou ayant la couleur du thé, selles pâles, nausées, vomissements, perte d'appétit, douleur, courbatures ou sensibilité du flanc droit, sous les		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
côtes, hausse du taux de bilirubine (substance produite par le foie), hausse du taux d'enzymes hépatiques (transaminases)			

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conserver RUKOBIA à une température entre 15 et 25 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur RUKOBIA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.viivhealthcare.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-393-8448.

Le présent dépliant a été rédigé par ViiV Soins de santé ULC.

Dernière révision : 18 mai 2023

©2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.