RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RUKOBIA 600 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient du trométhamine de fostemsavir équivalent à 600 mg de fostemsavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée (comprimé).

Comprimés ovales et biconvexes, de couleur beige, d'environ 19 mm de long, 10 mm de large et 8 mm d'épaisseur et portant l'inscription « SV 1V7 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rukobia est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Rukobia doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

La dose recommandée est de 600 mg de fostemsavir deux fois par jour.

Dose oubliée
Si le patient oublie de prendre une dose de fostemsavir, il doit prendre la dose manquée dès qu'il s'en souvient, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, la dose oubliée doit être sautée et la dose suivante doit être prise selon l'horaire habituel. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Patients âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou chez les patients en hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de fostemsavir chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.
Fostemsavir peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé à libération prolongée doit être avalé en entier avec de l'eau, sans être mâché, écrasé ou divisé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A, notamment les produits suivants : carbamazépine, phénytoïne, mitotane, enzalutamide, rifampicine et millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement *P. carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué sans délai et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, l'hépatite auto-immune, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Allongement de l'intervalle QTc

Une dose supra-thérapeutique de fostemsavir (à une C_{max} environ 4,2 fois la dose thérapeutique) allongeait significativement l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (voir rubrique 5.1). Le fostemsavir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, lorsqu'il est administré en même temps qu'un médicament comportant un risque connu de torsade de pointes (par exemple : amiodarone, disopyramide, ibutilide, procaïnamide, quinidine ou sotalol) ou chez des patients présentant une maladie cardiaque préexistante devant être prise en compte. Chez les patients âgés, le risque d'allongement de l'intervalle QT d'origine médicamenteuse peut être plus élevé.

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

La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique et traités par une thérapie antirétrovirale combinée présentent un risque accru de réactions indésirables hépatiques graves et potentiellement mortelles. En cas de thérapie antivirale concomitante pour l'hépatite B ou C, veuillez également vous référer aux informations relatives à ces médicaments.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que le fostemsavir ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, les biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Limitation de l'activité antivirale

Les données *in vitro* indiquent que l'activité antivirale du temsavir est limitée aux souches de VIH-1 du groupe M. Rukobia ne doit pas être utilisé pour traiter des infections à des souches de VIH-1 autres que celles du groupe M (voir rubrique 5.1).

Dans le groupe M du VIH-1, l'activité antivirale contre le virus CRF01_AE est considérablement réduite. Les données disponibles indiquent que ce sous-type présente une résistance naturelle au temsavir (voir rubrique 5.1). Il est recommandé de ne pas utiliser Rukobia pour traiter les infections dues à des souches de VIH-1 du groupe M de sous-type CRF01_AE.

Interactions avec d'autres médicaments

La co-administration de fostemsavir et d'elbasvir/grazoprévir n'est pas recommandée car l'augmentation des concentrations de grazoprévir peut accroître le risque d'élévation d'ALAT (voir rubrique 4.5).

Des adaptations posologiques et/ou une titration posologique attentive sont recommandées avec certaines statines qui sont des substrats de l'OATP1B1/3 ou de la BCRP (rosuvastatine, atorvastatine, pitavastatine, simvastatine et fluvastatine) en cas de co-administration avec le fostemsavir (voir rubrique 4.5).

Lorsque le fostemsavir était co-administré avec des contraceptifs oraux, le temsavir augmentait les concentrations d'éthinylestradiol. La posologie des traitements à base d'œstrogènes, parmi lesquels les contraceptifs oraux, ne doit pas dépasser 30 µg d'éthinylestradiol par jour chez les patients traités par fostemsavir (voir rubrique 4.5). De plus, la prudence s'impose en particulier chez les patients avec des facteurs de risque supplémentaires d'événements thromboemboliques.

Lorsque le fostemsavir est co-administré avec le ténofovir alafénamide (TAF), le temsavir devrait augmenter les concentrations plasmatiques de TAF via l'inhibition de l'OATP1B1/3 et/ou de la BCRP. La dose recommandée de TAF est de 10 mg lorsqu'elle est co-administrée avec le fostemsavir (voir section 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du temsavir

Le temsavir est un substrat des transporteurs de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la BCRP (breast cancer resistance protein), mais pas des transporteurs d'anions organiques OATP1B1 ou OATP1B3. Sa biotransformation en deux métabolites circulants, BMS-646915 et BMS-930644, est induite par des estérases non identifiées (36,1%) et par le cytochrome P450 CYP3A4 (21,2%), respectivement.

Lorsque le fostemsavir était administré en même temps qu'un inducteur puissant du CYP3A, la rifampicine, une réduction significative des concentrations plasmatiques du temsavir a été observée. Une réduction significative des concentrations plasmatiques du temsavir est également susceptible de survenir en cas d'administration concomitante avec d'autres inducteurs puissants du CYP3A, et pourrait entraîner une diminution de la réponse virologique (voir rubrique 4.3).

Le fostemsavir peut être administré en même temps que des inhibiteurs puissants du CYP3A4, de la BCRP et/ou de la P-gp (par exemple : clarithromycine, itraconazole, posaconazole et voriconazole) sans adaptation posologique d'après les résultats des études cliniques évaluant les interactions médicamenteuses avec le cobicistat et le ritonavir.

Effet du temsavir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vitro, le temsavir a inhibé OATP1B1 et OATP1B3 (CI_{50} = 32 et 16 µM, respectivement). De plus, le temsavir et ses deux métabolites (BMS-646915 et BMS-930644) ont inhibé la BCRP (CI_{50} = 12 ; 35 et 3,5 à 6,3 µM, respectivement). D'après ces données, le temsavir devrait modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de l'OATP1B1/3 ou de la BCRP (par exemple : rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pitavastatine et fluvastatine). Par conséquent, des adaptations posologiques et/ou une titration posologique attentive sont recommandées avec certaines statines.

Tableau d'interaction

Certaines interactions médicamenteuses sont présentées dans le Tableau 1. Les recommandations se fondent soit sur les études d'interactions médicamenteuses, soit sur les interactions prévues du fait de l'ampleur attendue de l'interaction et du potentiel d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité. (Abréviations : ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ↔ = pas de modification significative ; ASC = aire sous la courbe concentration/temps ; C_{max} = concentration maximale observée ; $C\tau$ = concentration observée au terme d'un intervalle entre deux prises ; * = utilisation de comparaisons de plusieurs études avec des données pharmacocinétiques historiques).

Tableau 1 : Interactions

Médicament concomitant par aire thérapeutique	**Effet sur la concentration du temsavir ou du médicament concomitant**	**Recommandation pour la co-administration**
Antirétroviraux anti-VIH-1		
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse		
Éfavirenz (EFV)	Temsavir ↓ (induction des enzymes CYP3A)[1]	Cette interaction n'a pas été étudiée. L'éfavirenz devrait faire diminuer les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Étravirine (ETR) sans inhibiteurs de protéase boostés	Temsavir ↓ ASC ↓ 50% C_{max} ↓ 48% $C\tau$ ↓ 52% (induction des enzymes CYP3A)[1] ETR ↔	L'étravirine a fait diminuer les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique de ces médicaments n'est nécessaire.
Névirapine (NVP)	Temsavir ↓ (induction des enzymes CYP3A)[1]	Cette interaction n'a pas été étudiée. La névirapine devrait faire diminuer les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse		
Ténofovir disoproxide (TDF)	Temsavir ↔ ASC ↔ C_{max} ↓ 1% $C\tau$ ↑ 13% Ténofovir ↑ ASC ↑ 19% C_{max} ↑ 18% $C\tau$ ↑ 28%	Aucune adaptation posologique de ces médicaments n'est nécessaire.

Ténofovir alafénamide (TAF)	TAF ↑ (inhibition de l'OATP1B1/3 et/ou de la BCRP)	Cette interaction n'a pas été étudiée. Le temsavir devrait faire augmenter les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide. La dose recommandée de TAF est de 10 mg lorsqu'il est co-administré avec le fostemsavir.
Inhibiteur de protéase		
Atazanavir (ATV) /ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ ASC ↑ 54% C_{max} ↑ 68% C_τ ↑ 57% (inhibition des enzymes CYP3A et de la P-gp)[1] ATV ↔ RTV ↔	L'association atazanavir/ritonavir a fait augmenter les concentrations de temsavir. Aucune adaptation posologique de ces médicaments n'est nécessaire.
Darunavir (DRV)/cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ ASC ↑ 97% C_{max} ↑ 79% C_τ ↑ 124% (inhibition des enzymes CYP3A, de la P-gp et/ou BCRP)[1]	L'association darunavir/cobicistat a fait augmenter les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir (DRV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ ASC ↑ 63% C_{max} ↑ 52% C_τ ↑ 88% (inhibition des enzymes CYP3A et de la P-gp)[1] DRV ↔ ASC ↓ 6% C_{max} ↓ 2% C_τ ↓ 5% RTV ↔ ASC ↑ 15% C_{max} ↔ C_τ ↑ 19%	L'association darunavir/ritonavir a fait augmenter les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique de ces médicaments n'est nécessaire en cas d'administration concomitante.
Darunavir (DRV)/ritonavir (RTV)+ étravirine (ETR)	Temsavir ↑ ASC ↑ 34% C_{max} ↑ 53% C_τ ↑ 33% Darunavir ↓ ASC ↓ 6% C_{max} ↓ 5% C_τ ↓ 12% Ritonavir ↑ ASC ↑ 9% C_{max} ↑ 14% C_τ ↑ 7% Étravirine ↔ ASC ↑ 28% C_{max} ↑ 18% C_τ ↑ 28%	L'administration concomitante de darunavir/ritonavir et d'étravirine a fait augmenter les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique de ces médicaments n'est nécessaire en cas d'administration concomitante.
Potentialisateur pharmacocinétique		
Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ ASC ↑ 93% C_{max} ↑ 71% C_τ ↑ 136% (inhibition des enzymes CYP3A, de la P-gp et/ou BCRP)[1]	Le cobicistat a fait augmenter les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ ASC ↑ 45% C_{max} ↑ 53% C_τ ↑ 44% (inhibition des enzymes CYP3A et de la P-gp)[1] RTV ↔	Le ritonavir a fait augmenter les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique de ces médicaments n'est nécessaire.

Autres		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C_{max} ↑ 13% ASC ↑ 10% C_{τ} ↓ 10% MVC ↔ ASC ↑ 25% C_{max} ↑ 1% C_{τ} ↑ 37%	Aucune adaptation posologique de ces médicaments n'est nécessaire.
Raltégravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Aucune adaptation posologique de ces médicaments n'est nécessaire.
Autres médicaments		
Buprénorphine/naloxone	Buprénorphine ↔ ASC ↑ 30% C_{max} ↑ 24% Norbuprénorphine ↔ ASC ↑ 39% Cmax ↑ 24%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Méthadone	Méthadone ↔ R-méthadone ASC ↑ 13% C_{max} ↑ 15% S-méthadone ASC ↑ 15% C_{max} ↑ 15%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antagonistes des récepteurs H2 : Famotidine	Temsavir ↔ ASC ↑ 4% C_{max} ↑ 1% C_{τ} ↓ 10%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'association avec des médicaments qui font augmenter le pH gastrique.
Contraceptifs oraux : Éthinylestradiol (EE)	EE ↑ ASC ↑ 39% C_{max} ↑ 40% (inhibition des enzymes CYP et/ou BCRP)[1]	La dose d'EE ne doit pas dépasser 30 µg par jour. La prudence s'impose en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque supplémentaires d'événements thromboemboliques (voir rubrique 4.4).
Acétate de noréthindrone (NE)	NE ↔ ASC ↑ 8% C_{max} ↑ 8%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Rifabutine	Temsavir ↓ ASC ↓ 30% C_{max} ↓ 27% C_{τ} ↓ 41% (induction des enzymes CYP3A)[1]	La rifabutine a fait diminuer les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Rifabutine + ritonavir	Temsavir ↑ ASC ↑ 66% C_{max} ↑ 50% C_{τ} ↑ 158	L'administration concomitante de rifabutine et de ritonavir a fait augmenter les concentrations plasmatiques de temsavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Rifampicine	Temsavir ↓ ASC ↓ 82% C_{max} ↓ 76% (induction des enzymes CYP3A)	L'administration concomitante de rifampicine est susceptible d'entraîner une perte de la réponse virologique au fostemsavir en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de temsavir due à la forte induction du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fostemsavir et de la rifampicine est par conséquent contre-indiquée. Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude, l'utilisation concomitante du fostemsavir et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : Rosuvastatine Atorvastatine Pitavastatine Fluvastatine Simvastatine	Rosuvastatine ↑ ASC ↑ 69% C_{max} ↑ 78% (inhibition de l'OATP1B1/3 et/ou de la BCRP)	L'administration concomitante de fostemsavir fait augmenter les concentrations plasmatiques de rosuvastatine du fait de l'inhibition de l'OATP1B1/3 et/ou de la BCRP par le temsavir. C'est pourquoi la posologie initiale de rosuvastatine doit être la plus faible possible et doit être surveillée avec prudence. Bien que non étudié, il convient d'initier les autres statines qui sont substrats de l'OATP1B1/3 et/ou de la BRCP par la posologie initiale la plus faible en surveillant avec précaution les effets indésirables associés aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.
Pravastatine	Pravastatine ↑	Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude, une augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de la pravastatine est peu probable car il ne s'agit pas d'un substrat de la BCRP. Aucune adaptation posologique ne devrait être nécessaire.
Antiviraux d'action directe contre le virus de l'hépatite C (AAD VHC) : Elbasvir/grazoprévir	Grazoprévir ↑ (inhibition d'OATP1B1/3)	Cette interaction n'a pas été étudiée. Le temsavir est susceptible de faire augmenter les concentrations plasmatiques de grazoprévir de façon cliniquement significative du fait de l'inhibition d'OATP1B1/3 par le temsavir. L'administration concomitante de fostemsavir et d'elbasvir/grazoprévir n'est pas recommandée, car l'augmentation des concentrations de grazoprévir peut accroître le risque d'élévation des concentrations d'ALAT.
Sofosbuvir Lédipasvir Velpatasvir Voxilaprévir Ombitasvir Paritaprévir Dasabuvir Glécaprévir Pibrentasvir Daclatasvir	HCV-DAA ↑	Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude, le temsavir est susceptible de faire augmenter les concentrations plasmatiques d'autres AAD VHC. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

[1]Mécanisme(s) d'action potentiel(s) des interactions médicamenteuses

Médicaments prolongeant l'intervalle QT

Il n'y a pas d'informations disponibles sur le potentiel d'interaction pharmacodynamique entre le fostemsavir et les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc de l'ECG. Toutefois, sur la base d'une étude de sujets sains, dans laquelle une dose supra-thérapeutique de fostemsavir a prolongé l'intervalle QTc, le fostemsavir doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est co-administré avec un médicament présentant un risque connu de torsade de pointes (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données (moins de 300 issues de grossesse) sur l'utilisation du fostemsavir chez les femmes enceintes.

Les études menées chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction à des niveaux d'exposition au temsavir correspondant à la dose recommandée pour l'homme (voir rubrique 5.3). Chez les rates gravides, le fostemsavir et/ou ses métabolites traversent le placenta et sont distribués dans tous les tissus fœtaux.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Rukobia pendant la grossesse.

Allaitement

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

On ignore si le fostemsavir/temsavir sont excrétés dans le lait humain. Les données toxicocinétiques disponibles chez les rates en lactation ont montré l'excrétion de fostemsavir/temsavir dans le lait (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du fostemsavir sur la fertilité chez l'Homme. Des études menées chez l'animal indiquent que le fostemsavir n'a aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses cliniques significatives (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fostemsavir a une influence mineure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des maux de tête, des étourdissements et de la somnolence ont été signalés pendant le traitement au fostemsavir (voir rubrique 4.8). L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables associées au fostemsavir doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus grave était le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhées (24%), céphalées (17%), nausée (15%), éruption cutanée (12%), douleur abdominale (12%) et vomissements (11%).
Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés au cours d'essais cliniques sont listés dans le Tableau 2 par classe d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10000).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence[1]	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquent	Syndrome de restauration immunitaire[2] (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie
Affections cardiaques	Fréquent	Prolongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées, nausée, douleur abdominale[3], vomissements
	Fréquent	Dyspepsie, flatulence
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des transaminases[4]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée[5]
	Fréquent	Prurit[6]
Affections musculosquelettiques et systémique	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Elévation de la créatinine sanguine, élévation de la créatine phosphokinase sanguine

[1]Calculé sur la base des données de sécurité de 570 sujets (n = 370 dans l'étude de phase III [BRIGHTE] à 144 semaines, et n = 200 dans l'étude de phase IIb d'une durée moyenne de 174 semaines).
[2]Comprend la réponse inflammatoire de restauration immunitaire du système nerveux central et le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.
[3]Comprend la gêne abdominale, la douleur abdominale et la douleur abdominale supérieure.
[4]Comprend les augmentations d'ALAT, d'ASAT, d'enzymes hépatiques et de transaminases.
[5]Comprend les éruptions cutanées, les éruptions érythémateuses, les éruptions généralisées, les éruptions maculaires, les éruptions maculo-papuleuses, les éruptions papulaires, les éruptions prurigineuses et les éruptions vésiculaires.
[6]Comprend le prurit et le prurit généralisé.

Description de certains effets indésirables
Anomalies biologiques
Des cas d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) ont été observés après un traitement par fostemsavir ; l'élévation était dans la plupart des cas légère ou modérée. Ces modifications étaient rarement associées à des troubles musculosquelettiques et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.
L'élévation cliniquement significative de la créatinine sérique a principalement concerné des patients présentant des facteurs de risque identifiables d'atteinte de la fonction rénale, notamment des antécédents médicaux de maladie rénale et/ou des traitements concomitants connus pour provoquer une élévation de la créatinine. Aucun lien de causalité entre le fostemsavir et l'élévation de la créatinine sérique n'a été établi.
Les élévations asymptomatiques de la créatinine, de la créatine phosphokinase et des enzymes hépatiques étaient principalement de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.
Une élévation de la bilirubine directe (conjuguée) a été observée après le traitement par fostemsavir. Les cas cliniquement significatifs étaient peu fréquents et leur interprétation était rendue difficile par la présence d'événements comorbides graves intercurrents non liés à l'administration du médicament de l'étude (par exemple : sepsis, cholangiocarcinome ou autres complications liées à la concomitance d'une hépatite virale). Dans les autres cas, l'élévation de la bilirubine directe (sans signe clinique d'ictère) était généralement transitoire, était survenue sans élévation des transaminases hépatiques et avait été résolue malgré la poursuite du traitement par fostemsavir.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage de fostemsavir. En cas de surdose, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et de lui administrer un traitement symptomatique approprié. Une prise en charge symptomatique doit être mise en place selon les besoins, y compris la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. Comme le temsavir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

Une prise en charge complémentaire selon la manifestation clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux, code ATC : J05AX29.

Mécanisme d'action

Le fostemsavir est une prodrogue sans activité antivirale significative, qui est hydrolysé en une forme active, le temsavir, lors du clivage d'un groupe phosphonooxyméthyl *in vivo* (voir rubrique 5.2). Le temsavir se lie directement à la sous-unité gp120 dans la glycoprotéine d'enveloppe gp160 du VIH-1 et inhibe de façon sélective l'interaction entre le virus et les récepteurs cellulaires CD4, empêchant ainsi l'entrée du virus dans les cellules hôtes et leur infection.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale en cultures cellulaires
Le temsavir a montré une activité variable selon le sous-type de VIH-1. Les CI_{50} du temsavir variaient de 0,01 à > 2000 nM contre les isolats cliniques des sous-types A, B, B', C, D, F, G et CRF01_AE dans les PBMC. Le temsavir n'était pas actif contre le VIH-2. En raison des hautes fréquences de polymorphisme S375H (98%) et S375M/M426L/M434I (100%), le temsavir n'est pas actif contre les virus du groupe O et du groupe N (voir rubrique 4.4).

Sur un panel de 1337 isolats cliniques évaluées avec le test PhenoSense Entry, la valeur moyenne de la CI_{50} était de 1,73 nM (plage de 0,018 à > 5000 nM). Les isolats testés comprenaient le sous-type B (n = 881), C (n = 156), F1 (n = 48), A (n = 43), BF1 (n = 29), BF (n = 19), A1 (n = 17) et CRF01_AE (n = 5). En général, le sous-type CRF01_AE était associé à des CI_{50} plus élevées (5/5 isolats avec des valeurs de CI_{50} de temsavir > 100 nM). CRF01_AE est considéré comme naturellement résistant au temsavir sur la base des données disponibles, en raison de la présence de polymorphismes aux positions S375H et M475I (voir ci-dessous).

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux
Lors des tests *in vitro* avec le temsavir, aucun antagonisme n'a été vu avec : abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir disoproxil, zidovudine, éfavirenz, névirapine, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, enfuvirtide, maraviroc, ibalizumab, delavirdine, rilpivirine, darunavir, dolutégravir ou raltégravir. En outre, les antiviraux sans activité anti-VIH inhérente (entécavir, ribavirine) n'ont pas d'effet manifeste sur l'activité du temsavir.

Résistance in vitro

Le passage en série de souches de laboratoire LAI, NL4-3 ou Bal, à des concentrations croissantes de temsavir (TMR) pendant 14 à 49 jours a entraîné des substitutions de la gp120 en position L116, A204, M426, M434 et M475. Les phénotypes de virus LAI recombinants contenant des substitutions sélectionnées par le TMR ont été étudiés. De plus, les phénotypes de virus présentant des substitutions à la position S375 qui ont été identifiés dans les échantillons avant traitement lors des études cliniques sur le fostemsavir ont été évalués. Les phénotypes de ceux qui ont été jugés cliniquement pertinents sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Phénotypes de virus recombinants de LAI contenant des substitutions gp120 cliniquement pertinentes

Substitutions	**Fold change par rapport au type sauvage EC_{50}**	**Fréquence dans la base de données LANL 2018 %**
Type sauvage	1	-
S375H	48	10,71
S375I	17	1,32
S375M	47	1,17
S375N	1	1,96
S375T	1	8,86
S375V	5,5	-
S375Y	> 10000	0,04
M426L	81	5,33
M426V	3,3	0.31
M434I	11	10,19
M434T	15	0.55
M475I	4,8	8,84
M475L	17	0,09
M475V	9,5	0,12

Remarque : les phénotypes de substitution au niveau de L116 et A204 ont été exclus du tableau car ils ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

Le temsavir est resté actif contre des virus indépendants du CD4 provenant de laboratoires.

Résistance croisée
Il n'y a pas eu de preuve de résistance croisée aux agents représentatifs d'autres classes d'antirétroviraux (ARV). Le temsavir a conservé son activité de type sauvage contre les virus résistants à l'INSTI raltégravir ; aux INNTI rilpivirine et éfavirenz ; aux INTI abacavir, lamivudine, ténofovir, zidovudine et aux IP atazanavir et darunavir. De plus, l'abacavir, le ténofovir, la rilpivirine, l'éfavirenz, l'atazanavir, le darunavir et le raltégravir ont conservé une activité contre des virus mutants dirigés pour avoir une sensibilité réduite au temsavir (S375M, M426L ou M426L plus M475I).
Aucune résistance croisée n'a été observée entre le temsavir et le maraviroc ou l'enfuvirtide. Le temsavir a été actif contre les virus résistants à l'enfuvirtide. Certains virus CCR5-tropiques, résistants au maraviroc, ont montré une sensibilité réduite au temsavir, mais il n'y avait pas de corrélation absolue entre la résistance au maraviroc et la sensibilité réduite au temsavir. Le maraviroc et l'enfuvirtide ont conservé leur activité contre les enveloppes cliniques de l'étude de phase IIa (206267) qui présentaient une sensibilité réduite au temsavir et contenaient des substitutions S375H, M426L ou M426L plus M475I.
Le temsavir a été actif contre plusieurs virus résistants à l'ibalizumab. L'ibalizumab a conservé son activité contre les mutants dirigés par le site qui présentaient une sensibilité réduite au temsavir (S375M, M426L ou M426L plus M475I). La gp120 E202 du VIH-1 a été identifiée comme une substitution rare apparaissant sous traitement dans BRIGHTE, qui peut réduire la sensibilité au temsavir et, selon le contexte de la séquence de l'enveloppe, peut également entraîner une sensibilité réduite à l'ibalizumab.

Réponse virologique au Jour 8 par génotype et phénotype dans BRIGHTE
L'effet des polymorphismes associés à la résistance (PAR) à la gp120 sur la réponse à la monothérapie fonctionnelle au fostemsavir au Jour 8 a été évalué dans l'étude de phase III (BRIGHTE [205888]) menée chez des patients adultes lourdement prétraités. La présence de PAR de la gp120 sur les sites clés S375, M426, M434 ou M475 a été associée à une diminution plus faible de l'ARN VIH-1 et à moins de sujets présentant une baisse > 0,5 $\log_{10}$ de l'ARN VIH-1 par rapport aux sujets n'ayant subi aucun changement sur ces sites (Tableau 4).

Le changement de sensibilité au temsavir (*fold change*, FC) des isolats des sujets au moment à la sélection était très variable, allant de 0,06 à 6 651. L'effet de la sélection du phénotype du fostemsavir sur la réponse d'une diminution > 0,5 $\log_{10}$ au Jour 8 a été évalué dans la population ITT-E (Tableau 5). Bien qu'il semble y avoir une tendance à la réduction de la réponse clinique à des valeurs de CI_{50} du TMR plus élevées, cette variable de base ne permet pas de prédire de manière fiable les résultats d'efficacité dans la population prévue.

Tableau 4 : Réponse virologique au Jour 8 (cohorte randomisée) par présence de polymorphismes associés à la résistance à la gp120 (PAR) à l'inclusion – Population ITT-E

	n	Cohorte randomisée FTR 600 mg deux fois par jour (N = 203) n (%)			
		Catégorie de réponse[a]			Manquant[b]
		> 1.0 log_{10}	> 0.5 to ≤ 1.0 log_{10}	≤ 0.5 log_{10}	
n	203	93	38	64	8
Séquencés	194				
Pas de PAR de la gp120 (aux positions prédéfinies)	106	54 (51)	25 (24)	24 (23)	3 (3)
PAR de la gp120 prédéfinies (S375H/I/M/N/T, M426L, M434I, M475I)	88	36 (41)	12 (14)	37 (42)	3 (3)
S375 S375H/I/M/N/T S375H S375M S375N	 64 1 5 22	 29 (45) 0 1 (20) 10 (45)	 9 (14) 0 0 3 (14)	 23 (36) 1 (100) 4 (80) 8 (36)	 3 (5) 0 0 1 (5)
M426L	22	7 (32)	3 (14)	12 (55)	0
M434I	9	5 (56)	0	4 (44)	0
M475I	1	0	0	1 (100)	0
1 PAR de la gp120	80	31 (39)	12 (15)	34 (43)	3 (4)
2 PAR de la gp120	8	5 (63)	0	3 (38)	0

a. Variation de l'ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) du Jour 1 au Jour 8, n (%)
b. Sujets dont la catégorie de réponse virologique du Jour 8 est inestimable en raison de l'absence de l'ARN VIH-1 du Jour 1 ou du Jour 8, n (%)
Remarque : le S375Y n'a pas été inclus dans la liste des substitutions prédéfinies pour l'analyse dans l'étude de phase III, bien qu'il ait été identifié par la suite comme un nouveau polymorphisme et qu'il ait été démontré qu'il diminue substantiellement la sensibilité au TMR dans une enveloppe de virus LAI *in vitro*.
PAR = polymorphismes associés à la résistance

Tableau 5 : Catégorie de réponse virologique au Jour 8 (cohorte randomisée) par phénotype à l'inclusion - Population ITT-E

Catégorie du FC de la CI_{50} du Temsavir à l'inclusion	Réponse virologique au Jour 8 (diminution > 0,5 log_{10} en ARN VIH-1 du Jour 1 au Jour 8) n = 203
FC CI_{50} non rapportée	5/9 (56%)
0-3	96/138 (70%)
>3-10	11/13 (85%)
>10-200	12/23 (52%)
>200	7/20 (35%)

Activité antivirale contre le sous-type AE
Dans le groupe M du VIH-1, le temsavir a montré une activité antivirale considérablement réduite contre les isolats de sous-type AE. Rukobia n'est pas recommandé pour traiter les infections dues aux souches CRF01_AE du VIH-1 du groupe M. Le génotypage des virus de sous-type AE a permis d'identifier des polymorphismes d'acides aminés aux positions S375H et M475I dans 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 trouvé fréquemment ailleurs.

Deux sujets de la cohorte randomisée avaient le virus de sous-type AE au moment de la sélection. Un sujet (variation de l'EC_{50} > 4 747 fois et substitutions de la gp120 en S375H et M475I à l'inclusion) n'a pas répondu au fostemsavir au Jour 8. Le deuxième sujet (variation de l'EC_{50} 298 fois et substitution par la gp120 au niveau de S375N à l'inclusion) a reçu un placebo pendant la monothérapie fonctionnelle. Les deux sujets avaient un ARN VIH < 40 copies/mL à la Semaine 96 tout en recevant le fostemsavir plus un TFO qui comprenait le dolutégravir.

Emergence de Résistance in vivo
Le pourcentage de sujets ayant connu un échec virologique au cours de l'analyse de la Semaine 96 était de 25% (69/272) dans la cohorte randomisée (Tableau 6). Dans l'ensemble, 50% (26/52) des virus des patients évaluables en échec virologique dans la cohorte randomisée présentaient des substitutions génotypiques émergentes de la gp120 sur 4 sites clés (S375, M426, M434, et M475).

La variation médiane (FC) de la EC_{50} du temsavir en cas d'échec, dans les isolats des patients randomisés évaluables présentant des substitutions émergentes de la gp120 aux positions 375, 426, 434 ou 475 (n = 26), était de 1 755, alors qu'elle était de 3dans des isolats ne présentant pas de substitutions émergentes de la gp120 à ces positions (n = 26).

De ces 25 sujets évaluables dans la cohorte randomisée avec un échec virologique et des substitutions émergentes de la gp120 S375N et M426L et (moins fréquemment) S375H/M, M434I et M475I, 88% (22/25) avaient un fold change (FC) ratio de la CI_{50} du temsavir > 3 (le ratio FC est le FC de la CI_{50} du temsavir sous traitement par rapport à l'inclusion).

Au total, 21/69 (30%) des isolats de virus des patients en échec virologique dans la cohorte randomisée avaient des résistances génotypiques ou phénotypiques à au moins un médicament du TFO à la sélection. Dans 48% (31/64) des échecs virologiques ayant des données post-inclusion, les isolats du virus avaient une résistance émergente à au moins un médicament du TFO.

Dans la cohorte non-randomisée, des échecs virologiques ont été observés dans 51% (50/99) des cas jusqu'à la Semaine 96 (Tableau 6). Alors que la proportion de virus présentant des substitutions de la gp120 associées à une résistance était similaire à la sélection entre les patients des cohortes randomisée et non-randomisée, la proportion d'isolats de virus présentant des substitutions émergentes de la gp120 associées à la résistance au moment de l'échec était plus élevée chez les patients non-randomisés (75% contre 50%). La variation médiane (FC) de la CE_{50} du temsavir au moment de l'échec dans les isolats de sujets évaluables non-randomisés avec des substitutions émergentes aux positions 375, 426, 434 ou 475 (n = 33) était de 4 216 contre un FC de 402 pour les isolats sans substitutions à ces positions (n = 11).

Sur les 32 échecs virologiques évaluables dans la cohorte non-randomisée avec les substitutions émergentes S375N et M426L et (moins fréquemment) S375H/M, M434I et M475I, 91% (29/32) présentaient un FC ratio de la CI_{50} du temsavir > 3 fois.

Dans l'ensemble, 45/50 (90 %) des virus des patients présentant un échec virologique dans la cohorte non-randomisée présentaient une résistance génotypique ou phénotypique à au moins un médicament du TFO à la sélection. Dans 55 % (27/49) des échecs virologiques avec données post-inclusion, les isolats de virus présentaient une résistance émergente à au moins un médicament du TFO.

Tableau 6 : Echecs virologiques dans l'étude BRIGHTE

	Cohorte randomisée Total	**Cohorte non-randomisée Total**
Nombre d'échecs virologiques	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Échecs virologiques avec les données gp120 disponibles à l'inclusion	68/272 (25%)	48/99 (48%)
À l'inclusion PAR RE	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Échecs virologiques avec les données gp120 post-inclusion	52	44
Avec toute émergence SAR RE[a]	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Avec émergence SAR RE[b]	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	13/52 (25%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)
Avec SAR RE et avec un FC ratio de la CI_{50} du temsavir > 3[b,c]	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Sans SAR RE et avec un FC ratio de la CI_{50} du temsavir > 3[c]	3/52 (6%)	2/44 (5%)

PAR RE = Polymorphismes associés à la résistance de l'enveloppe ; SAR RE = Substitutions associées à la résistance de l'enveloppe.

a. Substitutions aux positions : S375, M426, M434, M475.

b. Substitutions : S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

c. FC ratio de la CI_{50} du temsavir > 3 fois est en dehors de la variabilité habituelle observée dans le test PhenoSense Entry.

Effets sur l'électrocardiogramme

Dans une étude de QT dédiée, randomisée, contrôlée par placebo et traitement actif, menée en double aveugle avec *cross over*, 60 sujets sains ont reçu un placebo par voie orale, 1 200 mg de fostemsavir une fois par jour, 2 400 mg de fostemsavir deux fois par jour et 400 mg de moxifloxacine (contrôle actif) en séquence aléatoire. Le fostemsavir administré à raison de 1 200 mg une fois par jour, n'a pas eu d'effet clinique significatif sur l'intervalle QTc car la variation moyenne maximale de QTc ajustée en fonction du temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% bilatérale) et du placebo par rapport à l'inclusion, corrigée selon la méthode Fridericia (QTcF), était de 4,3 (6,3) millisecondes (sous le seuil d'intérêt clinique de 10 millisecondes). Toutefois, le fostemsavir administré à raison de 2 400 mg deux fois par jour (à une C_{max} environ 4,2 fois la dose thérapeutique) pendant 7 jours était associé à un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc car la variation moyenne maximale ajustée en fonction du temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% bilatérale) et du placebo par rapport à l'inclusion de l'intervalle QTcF était de 11,2 (13,3) millisecondes. L'administration de 600 mg de fostemsavir deux fois par jour a entraîné à l'état d'équilibre une C_{max} moyenne de temsavir approximativement divisée par 4,2 par rapport à la concentration de temsavir faisant théoriquement augmenter l'intervalle QTcF de 10 millisecondes (voir rubrique 4.4).

Efficacité clinique

L'efficacité du fostemsavir chez des patients adultes infectés par le VIH lourdement prétraités repose sur les données d'une étude internationale de phase III, partiellement randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (BRIGHTE [205888]), menée chez 371 patients infectés par le VIH-1, lourdement prétraités et présentant une résistance à plusieurs classes d'antirétroviraux. Tous les patients devaient avoir une charge virale supérieure ou égale à 400 copies/mL et ≤ 2 classes d'antirétroviraux (ARV) restant à l'inclusion du fait d'une résistance, intolérance, contre-indication ou autres problèmes de sécurité.

Lors de la sélection, les patients de la cohorte randomisée avaient un, ou au maximum deux, médicaments ARV pleinement actifs et disponibles qui étaient associés dans le cadre d'un traitement de fond efficace. 272 patients ont reçu soit le fostemsavir en aveugle, à raison de 600 mg deux fois par jour (n = 203), soit un placebo (n = 69), en plus de leur traitement en cours sans effet, pendant 8 jours de monothérapie fonctionnelle. Au-delà du Jour 8, les patients de la cohorte randomisé recevaient en ouvert 600 mg de fostemsavir deux fois par jour associé à un traitement de fond optimisé (TFO). La cohorte randomisée fournit les preuves principales de l'efficacité de fostemsavir.

Dans la cohorte non-randomisée, 99 patients sans ARV pleinement actif approuvé lors de la sélection ont reçu en ouvert 600 mg de fostemsavir deux fois par jour associé à un TFO à partir du Jour 1. L'utilisation de médicaments expérimentaux dans le TFO était autorisée.

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques démographiques et de base dans l'essai BRIGHTE- Population ITT-E

	Cohorte Randomisée			Cohorte Non-Randomisée FTR 600 mg deux fois par jour (N = 99)	TOTAL (N = 371)
	Placebo[a] (N = 69)	FTR 600 mg deux fois par jour (N = 203)	Total (N = 272)		
Sexe, n (%)					
Homme	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Age (ans[b])					
Médiane	45,0	48,0	48,0	50,0	49,0
≥ 65, n (%)	1(1)	9(4)	10(4)	2(2)	12(3)
Origine ethnique, n (%)					
Blanc	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) à l'inclusion					
Médian	4,6	4,7	4,7	4,3	4,6
CD4+ (cellules/mm^3) à l'inclusion					
Médian	100,0	99,0	99,5	41,0	80,0
CD4+ (cellules/mm^3), n (%) à l'inclusion					
< 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)
Nombre d'années de traitement pour l'infection par le VIH, n (%)					
> 15	40(58)	142(69)	182(67)	80(81)	262(70)
Nombre de traitements ARV antérieurs (y compris le traitement actuel en échec) n (%)					
5 or more	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Nombre d'agents pleinement actifs dans leur TFO initial, 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)
Nombre ayant des antécédents de co-infection par l'hépatite B et/ou C					
n (%)	6(9)	15(7)	21(8)	8(9)	29(8)

. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu 600 mg de fostemsavir deux fois par jour pendant la phase ouverte.

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

. Antécédents de SIDA = Oui si un sujet a un taux de CD4+ au Nadir < 200 cellules/mm^3, ou si la réponse à la question "Le sujet a-t-il le SIDA ?" sur les antécédents médicaux sur le CRF est Oui.

. N = 15 (15%) ont reçu de l'ibalizumab, qui était un agent expérimental au début de l'étude BRIGHTE

L'analyse du critère d'évaluation principal, reposant sur la diminution moyenne ajustée du taux d'ARN VIH-1 entre le Jour 1 et le Jour 8 dans la cohorte randomisée, a démontré la supériorité du fostemsavir par rapport au placebo (diminution de 0,79 vs. 0,17 log_{10} respectivement ; $p < 0,0001$, population en intention de traiter exposée [ITT-E]) (Tableau 8).

Tableau 8 : Variation du taux plasmatique d'ARN VIH-1 en log_{10} (copies/mL) entre le Jour 1 et le Jour 8 (cohorte randomisée) dans l'étude BRIGHTE, population ITT-E

Traitement randomisé	n	Moyenne ajustée[a] (IC à 95%)	Différence[b] (IC à 95%)	Valeur p[c]
Placebo	69	-0,166 (-0,326 ; -0,007)	-	-
Fostemsavir 600 mg deux fois par jour	201[d]	-0,791 (-0,885 ; -0,698)	-0,625 (-0,810 ; -0,441)	< 0,0001

a. Moyenne ajustée en fonction du taux d'ARN VIH-1 en log_{10} au Jour 1.

b. Différence : Fostemsavir – Placebo.

c. Valeur moyenne de variation de la charge virale par rapport à l'inclusion (fostemsavir = placebo).

Remarque : valeur p d'après le test d'égalité de variances de Levene 0,2082.

d. Deux patients (tous deux dans le bras fostemsavir) dont les taux d'ARN VIH-1 au Jour 1 manquaient n'ont pas été inclus dans l'analyse.

Au Jour 8, 65% (131/203) et 46% (93/203) des patients du groupe fostemsavir présentaient une diminution de leur charge virale par rapport à l'inclusion > 0,5 log_{10} c/mL et > 1 log_{10} c/mL, respectivement, par rapport à 19% (13/69) et 10% (7/69) des patients, respectivement, dans le groupe traité par placebo.
Selon l'analyse en sous-groupe, les patients de la cohorte randomisée traités par fostemsavir et qui avaient un taux d'ARN VIH-1 > 1 000 c/mL à l'inclusion ont atteint une diminution médiane de leur charge virale de 1,02 log_{10} c/mL au Jour 8, par rapport à 0,00 log_{10} c/mL chez les patients traités en aveugle par placebo.
La variation médiane de l'ARN VIH-1 en log_{10} c/mL entre le Jour 1 et le Jour 8 de la monothérapie fonctionnelle de FTR était similaire chez les sujets porteurs du virus de sous-type B et de sous-type non B (F1, BF1 et C). Une réponse médiane réduite a été observée au Jour 8 pour les sous-types A1 (n = 2) et AE (n = 1), mais la taille de l'échantillon était limitée (Tableau 9).

Tableau 9 : ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) Changement du Jour 1 au Jour 8 par sous-type de VIH à l'inclusion

Cohorte randomisée FTR 600 mg deux fois par jour (N = 203)								
	Plasma VIH-1 ARN (log_{10} copies/mL) Changement du Jour 1 au Jour 8							
Sous-type de VIH à l'inclusion	**n**	**Moyenne**	**SD**	**Médiane**	**Q1**	**Q3**	**Min.**	**Max.**
n	199[a]	-0,815	0,7164	-0,877	-1,324	-0,317	-2,70	1,25
B	159[a]	-0,836	0,7173	-0,923	-1,360	-0,321	-2,70	1,25
F1	14	-0,770	0,6478	-0,760	-1,287	-0,417	-1,61	0,28
BF1	10	-0,780	0,5515	-0,873	-1,074	-0,284	-1,75	-0,01
C	6	-0,888	0,6861	-0,823	-1,155	-0,558	-2,02	0,05
A1	2	-0,095	0,3155	-0,095	-0,318	0,128	-0,32	0,13
AE	1	0,473		0,473	0,473	0,473	0,47	0,47
Autre[b]	7	-0,787	1,0674	-1,082	-1,529	-0,034	-2,11	1,16

Note : La monothérapie FTR fait référence à une monothérapie fonctionnelle où le FTR est administré en plus du traitement ARV en échec.

[a] Nombre de patients pour lesquels les données du Jour 1 et du Jour 8 sont disponibles

[b] "Autre" inclut (n) : Non analysable/Non déclaré (1), G (2) ; Virus recombinants/Mélanges (4).

Les résultats virologiques de l'analyse snapshot de la population ITT-E à 24, 48 et 96 semaines sont présentés dans les Tableaux 10 et 11 pour les cohortes randomisée et non-randomisée, respectivement.

Tableau 10 : Résultats virologiques (taux d'ARN VIH-1 < 40 copies/mL) à 24, 48 et 96 semaines avec le fostemsavir (600 mg deux fois par jour) + traitement de fond optimisé (cohorte randomisée) dans l'étude BRIGHTE (population ITT-E, algorithme Snapshot)

	Fostemsavir 600 mg deux fois par jour		
	Semaine 24 (N = 272)	**Semaine 48 (N = 272)**	**Semaine 96 (N = 272)**
ARN VIH-1 < 40 copies/mL	53%	54%	60%
ARN VIH-1 ≥ 40 copies/mL	40%	38%	30%
Données disponibles dans la fenêtre de l'étude, charge virale non < 40 copies/mL	32%	26%	12%
Arrêt pour inefficacité	< 1%	2%	4%
Arrêt pour autres raisons	1%	3%	6%
Changement de traitement ARV	6%	7%	8%
Absence de donnée virologique	7%	8%	10%
Raisons			
Arrêt pour effet indésirable ou décès	4%	5%	6%
Arrêt pour autres raisons	2%	3%	3%
Données manquantes dans la fenêtre mais patients inclus dans l'étude	1%	< 1%	2%

ARN VIH-1 < 40 copies/mL par covariables d'inclusion n/N (%)			
Charge virale à l'inclusion (copies/mL)			
< 100 000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥ 100 000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
CD4+ à l'inclusion (cellules/mm^3)			
< 20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 à < 50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 à < 200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥ 200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Nombre de classes d'antirétroviraux (ARV) pleinement actifs et disponibles dans le TFO initial			
0*	5 / 16 (31%)	5 / 16 (31%)	3 / 16 (19%)
1	80 / 142 (56%)	82 / 142 (58%)	92 / 142 (65%)
2	59 / 114 (52%)	59 / 114 (52%)	68 / 114 (60%)
Réponse du DTG en tant que composante du TFO			
DTG	129 / 229 (56%)	127 / 229(55%)	146 / 229 (64%)
DTG (une fois par jour)	35 / 58 (60%)	34 / 58 (59%)	40 / 58 (69%)
DTG (deux fois par jour)	94 / 171 (55%)	93 / 171 (54%)	106 / 171 (62%)
Pas de DTG	15 / 43 (35%)	19 / 43 (44%)	17 / 43 (40%)
Réponse du DTG et du DRV en tant que composante du TFO			
DTG et DRV	68 / 117 (58%)	60 / 117 (51%)	75 / 117 (64%)
Avec DTG, sans DRV	61 / 112 (54%)	67 / 112 (60%)	71 / 112 (63%)
Sans DTG, avec DRV	5 / 17 (29%)	8 / 17 (47%)	8 / 17 (47%)
Sans DTG, sans DRV	10 / 26 (38%)	11 / 26 (42%)	9 / 26 (35%)
Sexe			
Homme	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Femme	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Origine ethnique			
Caucasiens	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Noirs ou Afro-Américains/Autres	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Âge (ans)			
< 50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥ 50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = nombre de patients dans la cohorte randomisée.
TFO = traitement de fond optimisé. DRV= Darunavir ; DTG = Dolutégravir
* Comprend les patients qui n'ont jamais commencé de TFO, qui ont été affectés par erreur à la cohorte randomisée ou qui avaient au moins un agent ARV actif disponible lors de la sélection mais ne l'utilisaient pas dans le cadre du TFO initial.

Dans la cohorte randomisée, une charge virale < 200 copies d'ARN VIH-1/mL a été atteinte par 68%, 69% et 64% des patients à 24, 48 et 96 semaines respectivement. Lors de ces points d'évaluation, la proportion de patients dont la charge virale était < 400 copies d'ARN VIH-1/mL était respectivement de 75%, 70% et 64% (population ITT-E, algorithme Snapshot). Les variations moyennes du taux de lymphocytes T CD4+ par rapport à l'inclusion ont continué à augmenter avec le temps (90 cellules/mm^3 à 24 semaines, 139 cellules/mm^3 à 48 semaines et 205 cellules/mm^3 à 96 semaines). D'après une sous-analyse effectuée dans la cohorte randomisée, les patients ayant les taux les plus faibles de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion (< 20 cellules/mm^3) avaient une augmentation semblable du taux de CD4+ au fil du temps comparé aux patients qui avaient un taux de lymphocytes T CD4+ plus élevé à l'inclusion (> 50, > 100, > 200 cellules/mm^3).

Tableau 11 : Résultats virologiques (ARN VIH-1 < 40 copies/mL) aux semaines 24, 48 et 96 avec fostemsavir (600 mg deux fois par jour) plus traitement de fond optimisé (cohorte non-randomisée) dans l'essai BRIGHTE (population ITT-E, algorithme Snapshot)

	Fostemsavir 600 mg deux fois par jour		
	Semaine 24 (N = 99)	**Semaine 48 (N = 99)**	**Semaine 96 (N = 99)**
ARN VIH-1 < 40 copies/mL	37%	38%	37%
ARN VIH-1 ≥ 40 copies/mL	55%	53%	43%
Données disponibles dans la fenêtre de l'étude, charge virale non < 40 copies/mL	44%	33%	15%
Arrêt pour inefficacité	0%	2%	3%
Arrêt pour autres raisons	2%	3%	6%
Changement de traitement ARV	8%	14%	19%
Absence de donnée virologique	8%	9%	19%
Raisons			
Arrêt pour effet indésirable ou décès	4%	7%	14%
Arrêt pour autres raisons	0%	2%	4%
Données manquantes dans la fenêtre mais patients inclus dans l'étude	4%	0%	1%

Dans la cohorte non-randomisée (sujets n'ayant pas d'ARV pleinement actifs et approuvés disponibles à la sélection), la proportion de sujets ayant un ARN VIH-1 < 200 copies/mL était de 42%, 43% et 39%, et la proportion de sujets ayant un ARN VIH-1 < 400 copies/mL était de 44%, 44% et 40%, aux semaines 24, 48 et 96, respectivement (ITT-E, algorithme Snapshot). Les changements moyens du nombre de cellules CD4+ par rapport au niveau de référence ont augmenté avec le temps : 41 cellules/mm^3 à la Semaine 24, 64 cellules/mm^3 à la Semaine 48 et 119 cellules/mm^3 à la Semaine 96.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec fostemsavir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection à VIH (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du temsavir après administration de fostemsavir sont semblables entre les patients sains et les patients infectés par le VIH-1. Chez les patients infectés par le VIH-1, la variabilité entre patients (% du CV) de la C_{max} plasmatique de temsavir et de l'ASC était comprise entre 20,5 et 63%, et entre 20 et 165% pour la C_{τ}. La variabilité entre patients de la clairance orale et du volume central oral de distribution estimée à partir de l'analyse pharmacocinétique d'une population de sujets sains de certaines études de phase I et de patients infectés par le VIH était respectivement de 43% et 48%.

Absorption

Le fostemsavir est une prodrogue qui est métabolisée en temsavir par la phosphatase alcaline à la surface luminale de l'intestin grêle ; il est généralement non détectable dans le plasma après une administration par voie orale. La forme active, le temsavir, est rapidement absorbée, le délai médian de concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) 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.

Les paramètres pharmacocinétiques après plusieurs administrations orales de 600 mg de fostemsavir deux fois par jour à des patients adultes infectés par le VIH-1 sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques après plusieurs administrations orales de temsavir à raison de 600 mg de fostemsavir deux fois par jour

Paramètres pharmacocinétiques	Moyenne géométrique (CV %)[a]
C_{max} (µg/mL)	1,77 (39,9)
ASC (µg*h/mL)	12,90 (46,4)
C_{12} (µg/mL)	0,478 (81,5)

a. D'après des analyses pharmacocinétiques de population avec ou sans prise alimentaire, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
CV = coefficient de variation.

La biodisponibilité absolue du temsavir était de 26,9% après l'administration par voie orale d'une seule dose de 600 mg de fostemsavir.

Effets des aliments

La biodisponibilité du temsavir (ASC) n'était pas influencée par un repas standard (environ 423 kcal, 36% de lipides) mais augmentait de 81% avec un repas riche en lipides (environ 985 kcal, 60% de lipides) ; elle n'est pas considérée comme cliniquement significative. Indépendamment du contenu calorique et lipidique, la nourriture n'avait pas d'impact sur la C_{max} plasmatique du temsavir.

Distribution

Le temsavir est lié à 88% environ aux protéines plasmatiques humaines d'après des données *in vivo*. L'albumine sérique humaine est le principal contributeur à la liaison du temsavir aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution du temsavir à l'état d'équilibre (Vee) après une administration par voie intraveineuse est estimé à 29,5 l. Le rapport sang/plasma de la C_{max} totale radiomarquée au carbone était d'environ 0,74, ce qui indique une association minimale du temsavir ou de ses métabolites avec les globules rouges. La fraction libre de temsavir dans le plasma était d'environ 12 à 18% chez les sujets sains, de 23% chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, de 19% chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et de 12% chez les patients infectés par le VIH-1.

Biotransformation

In vivo, le temsavir est principalement métabolisé par l'hydrolyse des estérases (36,1% de la dose administrée) et accessoirement par des voies oxydatives induites par le CYP3A4 (21,2% de la dose administrée). Les autres métabolites non induits par le CYP3A4 représentent 7,2% de la dose administrée. La glucuronidation est une voie métabolique mineure (< 1% de la dose administrée).

Le temsavir est très largement métabolisé, ce qui explique que l'on retrouve seulement 3% de la dose administrée dans l'urine et les selles humaines. Le temsavir est biotransformé en deux métabolites inactifs circulants prédominants, BMS-646915 (produit par hydrolyse) et BMS-930644 (produit par N-désalkylation).

Interactions

Des interactions significatives ne sont pas attendues lorsque le fostemsavir est co-administré avec des substrats de CYP, des uridine diphosphate glucuronosyl transférases (UGT), de la P-gp, de la protéine de multirésistance aux médicaments (MRP)2, de la pompe d'exportation de sel biliaire (BSEP), du polypeptide de co-transport du taurocholate de sodium (NTCP), de l'OAT1, de l'OAT3, des transporteurs de cations organiques (OCT)1 et de l'OCT2, selon les données in vitro et les données cliniques sur les interactions médicamenteuses. D'après les données *in vitro*, le temsavir et ses deux métabolites (BMS-646915 et BMS-930644) ont inhibé la protéine d'extrusion multidrogue et de toxine (MATE)1/2K. Cependant, cette interaction ne devrait pas avoir de signification clinique.

Élimination

La demi-vie terminale du temsavir est d'environ 11 heures. La clairance plasmatique du temsavir après administration par voie intraveineuse était de 17,9 l/h et la clairance apparente (CL/F) après administration orale était de 66,4 l/h. Après l'administration orale d'une seule dose de 300 mg de fostemsavir marqué au carbone 14 (^{14}C) dans le cadre d'une étude humaine de bilan de masse, on retrouvait 51% et 33% de la radioactivité respectivement dans l'urine et les selles. D'après le recueil limité de la bile dans cette étude (3 à 8 heures après l'administration), la clairance biliaire représentait 5% de la dose radioactive, ce qui peut signifier qu'une fraction de l'excrétion fécale provient de l'excrétion biliaire.

Linéarité/non-linéarité

Après une administration unique et répétée de comprimés LP de fostemsavir, l'augmentation de l'exposition plasmatique au temsavir (C_{max} et ASC) était proportionnelle à la dose ou légèrement au-delà, chez les sujets infectés par le VIH-1.

Populations particulières

Population pédiatrique
La pharmacocinétique du temsavir n'a pas été évaluée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population du temsavir effectuée à partir des données concernant des adultes infectés par le VIH-1 a montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au temsavir.

Les données pharmacocinétiques du temsavir chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées. Chez les patients âgés, le risque d'allongement de l'intervalle QT d'origine médicamenteuse peut être plus grand (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition au temsavir après une seule dose de 600 mg de fostemsavir a été évalué dans le cadre d'une étude menée en ouvert chez 30 patients adultes ayant une fonction rénale normale, ou une atteinte légère, modérée ou sévère de la fonction rénale, ou encore en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) sous hémodialyse (n = 6 par groupe). Selon le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), définit ainsi : 60 ≤ DFGe ≤ 89 (IR légère), 30 ≤ DFGe < 60 (IR modérée), DFGe < 30 (IR sévère et IRCT avec hémodialyse) mL/min, l'atteinte de la fonction rénale n'a eu aucun effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques d'exposition (C_{max} et ASC) du temsavir (total et non lié). La moyenne de la fraction non liée du TMR pour le groupe d'insuffisance rénale sévère était environ 58% plus élevée que celle dans le groupe de patients avec une fonction rénale normale. Pour les groupes de patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, le modèle de régression a prédit des augmentations moyennes de la C_{max} et de l'ASC du TMR (fraction non liée) dans le plasma ≤ 15%, et ≤ 30% pour l'ASC La C_{max} (liée et non liée) était inférieure au seuil de C_{max} augmenté d'environ 4,2 fois (7500 ng/mL) établi sur la base de l'exposition-réponse au temsavir. Le temsavir n'était pas éliminé rapidement par l'hémodialyse ; une séance d'hémodialyse de 4 heures éliminait environ 12,3% de la dose administrée. L'hémodialyse débutée 4 heures après l'administration du temsavir était associée à une augmentation moyenne de 46% de la C_{max} plasmatique totale du temsavir et à une diminution moyenne de 11% de l'ASC par rapport à la pharmacocinétique hors hémodialyse.

Insuffisance hépatique
L'effet de l'insuffisance hépatique sur l'exposition au temsavir après une seule dose de 600 mg de fostemsavir a été évalué dans le cadre d'une étude menée en ouvert chez 30 patients adultes présentant une fonction hépatique normale (n = 12) ou une insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh A, n = 6), modérée (score Child-Pugh B, n = 6) ou sévère (score Child-Pugh C, n = 6). Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère, l'exposition à la C_{max} totale et non liée et l'ASC étaient multipliées de 1,2 à 2,2 fois. Toutefois, les limites supérieures de l'IC à 90% bilatéral pour l'impact de l'insuffisance hépatique sur la C_{max} plasmatique du temsavir total et non lié sont inférieures au seuil de C_{max} augmenté d'environ 4,2 fois (7500 ng/mL) établi sur la base de l'exposition-réponse au temsavir (voir rubrique 5.1 – Effets sur l'électrocardiogramme).

Sexe
Des analyses pharmacocinétiques de population n'ont indiqué aucun effet cliniquement significatif du sexe sur l'exposition au temsavir. Sur les 764 sujets inclus dans l'analyse, 216 (28%) étaient des femmes.

Origine ethnique
Des analyses pharmacocinétiques de population n'ont indiqué aucun effet cliniquement significatif de l'ethnie sur l'exposition au temsavir.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

Ni le fostemsavir, ni le temsavir n'ont eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez des rongeurs. Le fostemsavir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études menées à long terme chez la souris et le rat après gavage oral jusqu'à 26 et 100 semaines respectivement.

Études de toxicité reproductive

Chez les rats, la fertilité masculine n'a pas été affectée à des expositions au TMR jusqu'à 125 fois la dose recommandée chez l'être humain (DRH), malgré la toxicité testiculaire et épididymaire. La fertilité féminine et le début de la grossesse n'ont pas non plus été affectés par des expositions jusqu'à 186 fois plus élevées que l'exposition humaine à la DRH. Bien que l'exposition embryo-fœtale ait été démontrée dans une étude de distribution séparée chez des rates gravides avec administration orale de ^{14}C-FTR, aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été noté chez cette espèce à des expositions jusqu'à 200 fois l'exposition humaine à la DRH. Chez les lapins, le développement embryo-fœtal n'a pas non plus été affecté à des expositions jusqu'à 30 fois plus élevées que l'exposition humaine à la DRH. Le développement prénatal et postnatal, y compris l'atteinte de la puberté et la mémoire d'apprentissage chez la progéniture, n'a pas été influencé chez les rats à des expositions jusqu'à 50 fois supérieures à l'exposition humaine à la DRH. À des expositions maternelles qui sont jusqu'à 130 fois plus élevées que l'ASC humaine au niveau de la DRH, une réduction de la viabilité postnatale, probablement due à une exposition accrue au TMR pendant la lactation, a été constatée chez la progéniture. Le TMR est présente dans le lait des rates en lactation et dans le sang des petits des rates exposées pendant la lactation.

Toxicité en administration répétée

Le fostemsavir a été évalué dans des études de toxicité avec administrations répétées chez des rats (jusqu'à 26 semaines) et chez des chiens (jusqu'à 39 semaines). Des études de télémétrie cardiovasculaire ont indiqué que le FTR et le TMR prolongeaient tous les deux de façon minimale l'intervalle QT chez le chien (environ 8 à 18 msec) à des concentrations plasmatiques de TMR > 2x DRH C_{max}. Les principaux résultats étaient une toxicité testiculaire (dégénérescence de l'épithélium séminifère, diminution de la mobilité des spermatozoïdes et altérations morphologiques spermatiques), une toxicité rénale (diminution du pH des urines, dilatation des tubules rénaux, augmentation du poids des reins et du volume urinaire), 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 chez des rats uniquement (à des expositions systémiques ≥ 30 fois l'exposition clinique humaine de 600 mg deux fois par jour d'après l'ASC), sauf la toxicité hépatique signalée chez des chiens (à des expositions multiples ≥ 3). La majorité de ces effets dépendaient de la durée et étaient réversibles en cas d'arrêt du traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition de stockage particulière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) blancs, équipés d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène avec un opercule thermoscellé par induction en polyéthylène. Chaque boîte comprend un ou trois flacons, contenant chacun 60 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1518/001
EU/1/20/1518/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04 février 2021
Date de dernier renouvellement : 8 septembre 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

8 septembre 2025 (v5)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

éenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.