

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **SYMTUZA**[®]

darunavir*/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide**
comprimés pelliculés (800 mg/150 mg/200 mg/10 mg)

* sous forme d'éthanolate de darunavir (867 mg)

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

Agent antirétroviral

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
7 mars 2018

Date de révision :
3 mars 2023

Numéro de contrôle : 268406

© 2023 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

2 CONTRE-INDICATIONS

2022-08

TABLE DES MATIÈRES

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

| | |
|---|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT..... | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES..... | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 6 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 6 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 6 |
| 4.4 Administration..... | 7 |
| 4.5 Dose omise..... | 7 |
| 5 SURDOSAGE..... | 7 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 9 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 9 |
| 7.1 Populations particulières..... | 15 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 15 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent..... | 16 |
| 7.1.3 Enfants..... | 16 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 16 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 17 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 17 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... | 17 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants..... | 20 |
| 8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, | |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| | données biochimiques et autres données quantitatives..... | 20 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la commercialisation | 23 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 25 |
| 9.1 | Interactions médicamenteuses graves..... | 25 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 25 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 27 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 42 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 43 |
| 9.7 | Interactions médicament-examens de laboratoire..... | 43 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 43 |
| 10.1 | Mode d'action | 43 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 44 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 46 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 51 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 52 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 52 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 54 |
| 14.1 | Études cliniques par indication..... | 54 |
| | Indication 1 | 54 |
| 14.2 | Études de biodisponibilité comparatives | 57 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 60 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 62 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT-E-S | 67 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SYMTUZA[®] (darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide) est indiqué comme schéma complet dans :

- le traitement de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans ou plus, pesant au moins 40 kg) qui ne présentent pas de mutations connues associées à une résistance à l'un des composants de SYMTUZA[®].

Pour une description des données cliniques et de la posologie à l'appui de cette indication, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

1.1 Enfants

Enfants (≥ 12 à < 18 ans avec un poids ≥ 40 kg)

Enfants (≥ 12 ans avec un poids ≥ 40 kg) : D'après les données revues par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de SYMTUZA[®] chez les patients pédiatriques ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il existe actuellement peu d'information sur l'utilisation de SYMTUZA[®] chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Par conséquent, SYMTUZA[®] doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

SYMTUZA[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au darunavir, au cobicistat, à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide, ou à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.

SYMTUZA[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Le darunavir et le cobicistat sont tous deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A). L'administration de SYMTUZA[®] est contre-indiquée en concomitance avec des médicaments dont la clairance dépend en grande partie du système CYP3A et dont des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves ou menaçant le pronostic vital (agents à index thérapeutique étroit). Le darunavir et le cobicistat sont tous deux substrats de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A). L'administration concomitante de SYMTUZA[®] et d'inducteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée, car elle pourrait diminuer l'exposition au darunavir et au cobicistat et entraîner une perte potentielle d'efficacité du darunavir ainsi qu'une résistance. Les médicaments dont l'administration en concomitance

avec SYMTUZA[®] est contre-indiquée sont énumérés dans le Tableau 1 (voir également [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 6).

Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués avec SYMTUZA[®]

| Classe de médicaments | Médicaments de cette classe contre-indiqués avec SYMTUZA [®] |
|--|--|
| Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1 | alfuzosine |
| Antiarythmiques/antiangineux | amiodarone, dronedarone, ivabradine, lidocaïne (systémique) |
| Anticoagulants | apixaban, dabigatran, rivaroxaban |
| Anticonvulsivants | carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne |
| Antigoutteux | colchicine (chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique) |
| Antimycobactériens | rifampicine |
| Dérivés de l'ergot de seigle | dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine |
| Antiviraux à action directe sur le virus de l'hépatite C | elbasvir/grazoprévir |
| Produits à base de plantes | millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>) |
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase | lovastatine, simvastatine |
| Autres agents réduisant les lipides sériques | lomitapide |
| Bêta-agonistes en inhalation | salmétérol |
| Neuroleptiques | lurasidone, pimozide |
| Antagonistes des opioïdes | naloxéol |
| Inhibiteurs de la PDE-5 | sildénafil (pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire) |
| Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire | ticagrélol |
| Sédatifs/hypnotiques | triazolam |

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement

SYMTUZA[®] n'est pas homologué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB); l'innocuité et l'efficacité de SYMTUZA[®] n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. L'arrêt du traitement par SYMTUZA[®] chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB peut être associé à de sévères exacerbations aiguës de l'hépatite en raison de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide, deux composants de SYMTUZA[®]. Il faut surveiller étroitement la fonction hépatique pendant au moins plusieurs mois, en effectuant un suivi clinique et un suivi de laboratoire chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui cessent de prendre SYMTUZA[®]. Le cas

échéant, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B peut être justifiée (voir [7.1 Populations particulières](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

SYMTUZA[®] est une association à doses fixes comprenant 800 mg de darunavir (un inhibiteur de la protéase du VIH), 150 mg de cobicistat (un agent de potentialisation pharmacocinétique), 200 mg d'emtricitabine (un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse) et 10 mg de ténofovir alafénamide (un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse).

Une fois le traitement par SYMTUZA[®] commencé, les patients ne doivent pas modifier la dose ni interrompre le traitement sans en avoir reçu la directive d'un professionnel de la santé. Les formes posologiques séparées des composants de SYMTUZA[®] sont disponibles, seules ou en produits d'association. Par conséquent, si les patients sont incapables d'avaler le comprimé SYMTUZA[®], si une modification de la dose d'un des composants de SYMTUZA[®] est nécessaire ou s'ils doivent abandonner le traitement par SYMTUZA[®], ils peuvent aussi utiliser les formes posologiques des composants individuels. Se reporter aux renseignements thérapeutiques respectifs pour connaître l'utilisation correcte de ces produits.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Le schéma posologique recommandé est d'un comprimé à prendre une fois par jour avec des aliments. SYMTUZA[®] doit être pris avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition aux composants de SYMTUZA[®] (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Effets des aliments sur l'absorption orale](#)).

Les comprimés SYMTUZA[®] doivent être avalés entiers sans les briser ni les écraser afin d'assurer l'administration de la dose complète.

Enfants (≥ 12 à < 18 ans avec un poids ≥ 40 kg)

Chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, la posologie recommandée est d'un comprimé à prendre une fois par jour avec des aliments. Aucune dose n'a été établie pour SYMTUZA[®] chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 11 ans ou pesant moins de 40 kg. SYMTUZA[®] ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans. Dans des études précliniques sur le darunavir, une toxicité et une mortalité ont été observées chez de jeunes rats ayant reçu du darunavir (de 20 mg/kg à 1 000 mg/kg) jusqu'à l'âge de 23 et de 26 jours (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Patients âgés

Il existe actuellement peu d'information sur l'utilisation de SYMTUZA[®] chez les patients âgés de 65 ans et plus. SYMTUZA[®] doit donc être utilisé avec prudence chez les patients âgés (voir [1 INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Femmes enceintes et période post-partum

SYM TUZA[®] n'est pas recommandé chez la femme enceinte en raison d'une diminution significative de l'exposition au darunavir et au cobicistat pendant la grossesse.

Il ne faut pas instaurer de traitement par SYMTUZA[®] chez les femmes enceintes. Il faut recourir à un autre traitement chez les femmes sous SYMTUZA[®] qui deviennent enceintes (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de SYMTUZA[®] n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

SYM TUZA[®] n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et il existe peu de données concernant l'utilisation des composants de SYMTUZA[®] dans cette population. L'innocuité et l'efficacité de SYMTUZA[®] n'ont pas été établies chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de SYMTUZA[®] n'est nécessaire chez les patients dont le DFGe_{CG} (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault pour la clairance de la créatinine) est de 30 mL/min ou plus. SYMTUZA[®] ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe_{CG} est inférieur à 30 mL/min (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Insuffisance rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

SYM TUZA[®] doit être arrêté chez les patients dont le DFGe_{CG} descend au-dessous de 30 mL/min pendant le traitement.

4.4 Administration

Les comprimés SYMTUZA[®] doivent être avalés entiers sans les briser ni les écraser afin d'assurer l'administration de la dose complète.

4.5 Dose omise

Si une dose de SYMTUZA[®] n'est pas prise dans les 12 heures qui suivent l'heure de prise habituelle, les patients doivent être avisés de prendre la dose prescrite de SYMTUZA[®] avec des aliments dès que possible. Si le patient s'aperçoit qu'il n'a pas pris une dose et que plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise habituelle, le patient ne doit pas prendre la dose non prise et doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

L'expérience relative au surdosage aigu avec SYMTUZA[®] est limitée chez l'être humain. En cas de surdosage, il faut surveiller le patient afin de détecter tout signe de toxicité (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il n'existe pas d'antidote spécifique à SYMTUZA[®]. Le traitement du surdosage de SYMTUZA[®] consiste à assurer les mesures générales de soutien avec surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Comme le darunavir et le cobicistat se lient fortement aux protéines du plasma, la dialyse sera vraisemblablement peu efficace pour éliminer une quantité significative des substances actives.

Darunavir

Des doses uniques allant jusqu'à 3 200 mg de solution orale de darunavir seul et jusqu'à 1 600 mg de la préparation en comprimés de darunavir pris en association avec le ritonavir ont été administrées à des volontaires sains sans entraîner d'effets symptomatiques. Comme le darunavir se lie fortement aux protéines, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Cobicistat

L'expérience clinique avec le cobicistat administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques est limitée. Dans le cadre de deux études, on a administré une dose unique de cobicistat à 400 mg à un total de 60 sujets sains. Aucun effet indésirable sévère n'a été signalé. Les effets qu'entraînent les doses plus élevées sont inconnus. Comme le cobicistat se lie fortement aux protéines, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Emtricitabine

L'expérience clinique avec EMTRIVA administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques est limitée. Dans une étude de pharmacologie clinique, on a administré l'emtricitabine en doses uniques de 1 200 mg (6 fois la dose contenue dans GENVOYA/DESCOVY) à 11 sujets. Aucun effet indésirable sévère n'a été signalé. Les effets qu'entraînent les doses plus élevées sont inconnus. L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, qui supprime environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures commençant 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

Ténofovir alafénamide

L'expérience clinique avec le ténofovir alafénamide administré à des doses supérieures aux doses thérapeutiques est limitée. On a administré une dose unique suprathérapeutique de 125 mg de ténofovir alafénamide à 48 sujets en bonne santé. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets qu'entraînent les doses plus élevées sont inconnus. Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Forme pharmaceutique, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / teneurs / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Orale | Comprimé pelliculé à 800 mg de darunavir*/ 150 mg de cobicistat/ 200 mg d'emtricitabine/ 10 mg de ténofovir alafénamide** *sous forme de 867 mg d'éthanolate de darunavir **sous forme de 11,2 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide | <u>Noyau du comprimé</u> : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. <u>Pellicule</u> : polyéthylène glycol (macrogol), alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), talc, dioxyde de titane, et oxyde de fer jaune. |

Description

Comprimés SYMTUZA®

Les comprimés SYMTUZA® (darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide) à 800/150/200/10 mg sont des comprimés jaunes à brun-jaune pelliculés, en forme de capsule et de 22 mm x 10 mm, portant la mention « 8121 » gravée sur une face et « JG » sur l'autre face.

Les comprimés SYMTUZA® sont présentés dans un flacon blanc en polyéthylène de haute densité (HDPE), avec un sachet déshydratant composé de gel de silice. Ce flacon est muni d'une fermeture en polypropylène à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Patients porteurs du VIH-1 renfermant des mutations

SYMTUZA® ne doit pas être utilisé chez les patients infectés par le VIH-1 qui ont déjà reçu un traitement antirétroviral et qui présentent des mutations associées à la résistance au darunavir (comme V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) dans la protéase du VIH-1 ou une mutation K65R dans la transcriptase inverse du VIH-1 (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)), ou chez les patients présentant une suppression virale et une résistance suspectée au darunavir ou au ténofovir si aucun génotype n'est disponible.

Interactions avec les produits médicinaux

SYMTUZA® peut donner lieu ou être sujet à des interactions médicamenteuses qui pourraient mettre la vie en danger ou entraîner un manque d'efficacité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

SYMTUZA[®] ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant l'un des mêmes composants, soit le darunavir, le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide (PREZISTA[®], PREZCOBIX[®], TYBOST, STRIBILD, ATRIPLA, COMPLERA, DESCOVY, EMTRIVA, GENVOYA, ODEFSEY, TRUVADA, VEMLIDY); ou avec des produits contenant de la lamivudine (3TC, COMBIVIR, TRIUMEQ et TRIZIVIR) ou du fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA, COMPLERA, TRUVADA, VIREAD); SYMTUZA[®] ne doit pas être administré en concomitance avec du ritonavir ou des produits ou schémas contenant du ritonavir (HOLKIRA PAK, KALETRA, NORVIR) en raison des effets similaires du cobicistat et du ritonavir sur le CYP3A. SYMTUZA[®] ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA). SYMTUZA[®] ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux nécessitant une potentialisation pharmacocinétique par le ritonavir ou le cobicistat (REYATAZ, INVIRASE, KALETRA, CRIVIVAN).

En raison de l'inhibition du CYP3A par SYMTUZA[®], la co-administration de SYMTUZA[®] et de quétiapine pourrait entraîner une élévation des concentrations de quétiapine. Des réactions indésirables graves et menaçant le pronostic vital liées à la quétiapine ont été signalées lors de l'utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A. SYMTUZA[®] ne doit pas être utilisé en association avec de la quétiapine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Une surveillance et des réductions de dose pourraient être requises si nécessaire

Cancérogenèse et mutagenèse

Le darunavir ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique lors d'une série de tests *in vitro* et *in vivo* comprenant le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#)).

Pour obtenir des renseignements concernant le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide, consulter la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#).

Système endocrinien et métabolisme

Diabète sucré/hyperglycémie

On a signalé l'apparition d'un diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré existant et une hyperglycémie pendant la période de surveillance postcommercialisation chez des patients infectés par le VIH et traités par inhibiteurs de la protéase (IP). Certains patients ont dû commencer à recevoir de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux ou ajuster la dose de ces agents afin de traiter ces effets. Certains sujets ont présenté une acidocétose diabétique. L'hyperglycémie a persisté chez certains des patients qui ont arrêté de prendre les IP. Comme ces incidents ont été signalés volontairement dans le cadre de la pratique clinique, on ne peut pas faire d'estimation de la fréquence de ces événements et on n'a pas établi de rapport causal entre le traitement par IP et ces événements.

Lipides sériques et glycémie

Les lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter durant un traitement antirétroviral. La maîtrise de la maladie et les modifications du mode de vie sont également des facteurs qui peuvent contribuer à cette hausse. Une attention particulière doit être portée à la mesure des lipides sériques et de la glycémie. Les troubles lipidiques et les élévations de la glycémie doivent être pris en charge comme il convient du point de vue clinique. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), Tableau 6 et Tableau 7, pour de l'information sur les interactions

potentielles entre SYMTUZA® et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou les autres agents réduisant les lipides sériques

Système sanguin et lymphatique

Une augmentation des saignements, incluant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, a été signalée chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, un facteur VIII additionnel a été administré. Dans plus de la moitié des cas signalés, le traitement par inhibiteurs de la protéase a été poursuivi ou réintroduit. On n'a pas établi de rapport causal entre le traitement par inhibiteur de la protéase et ces événements; cependant, la fréquence des épisodes de saignements doit être étroitement surveillée chez les patients sous SYMTUZA®.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Acidose lactique/hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose

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

Insuffisance hépatique

SYMTUZA® n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Nous disposons toutefois de données pharmacocinétiques pour les composants de SYMTUZA® (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Populations particulières et états pathologiques](#), [Insuffisance hépatique](#)).

SYMTUZA® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les patients ayant une atteinte hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh respectivement) doivent être étroitement surveillés.

On n'a pas étudié spécifiquement l'innocuité et l'efficacité de SYMTUZA® chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients présentant une hépatite B ou C chronique et recevant un traitement antirétroviral présentent un risque accru d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement mortels (voir [7.1 Populations particulières](#)).

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC)

Les patients présentant une hépatite B ou C chronique et traités avec des antirétroviraux présentent un risque accru d'effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement mortels. Chez tous les patients infectés par le VIH-1, on recommande de vérifier la présence du virus de l'hépatite B (VHB) chronique avant l'instauration d'un traitement antirétroviral (TAR).

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de SYMTUZA® chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB et/ou le VHC.

Des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B (associées à une décompensation hépatique et à une insuffisance hépatique chez certains patients) peuvent se produire chez les patients

co-infectés par le VHB et le VIH-1 après l'arrêt de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, deux composants de SYMTUZA®.

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

Hépatotoxicité

En ce qui concerne les patients sous darunavir, des cas d'hépatite d'origine médicamenteuse (p. ex. hépatite aiguë, hépatite cytolytique) ont été signalés chez 0,5 % des patients.

Des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, mortels pour certains, ont été signalés en période de postcommercialisation. Ils sont en général survenus chez des patients atteints d'une maladie au VIH avancée et prenant de multiples médicaments en concomitance, présentant des comorbidités dont une co-infection de type hépatite B ou C, ou chez qui apparaît un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. On n'a pas établi de relation causale avec le traitement par darunavir/ritonavir.

Les patients présentant une dysfonction hépatique préexistante, y compris une hépatite chronique B ou C, sont plus fréquemment atteints d'anomalies de la fonction hépatique pendant un traitement antirétroviral combiné. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance selon la pratique locale.

Un suivi approprié est nécessaire avant d'instaurer le traitement par SYMTUZA® et une surveillance renforcée doit être envisagée chez les patients qui présentent au départ une élévation des taux de transaminases, une hépatite B ou C active, ou une affection hépatique sous-jacente, surtout pendant quelques mois au début du traitement par SYMTUZA®.

Des signes de dysfonction hépatique nouvelle ou d'aggravation d'une dysfonction hépatique existante (y compris une élévation cliniquement importante des enzymes hépatiques et/ou des symptômes tels que fatigue, anorexie, nausées, ictère, urines foncées, sensibilité du foie à la palpation et hépatomégalie) chez des patients sous SYMTUZA® doivent amener à envisager l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Pancréatique

La prudence est de mise lorsqu'on utilise SYMTUZA® chez les patients qui présentent des antécédents de pancréatite ou des facteurs de risque de pancréatite. Des cas de pancréatite ont été observés chez des patients traités par le darunavir/ritonavir et des patients sous analogues nucléosidiques, y compris chez ceux qui avaient présenté une augmentation marquée du taux de triglycérides. Bien qu'une relation de cause à effet avec le darunavir n'ait pas été établie, une élévation marquée des triglycérides est un facteur de risque d'apparition d'une pancréatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système endocrinien et métabolisme](#), [Lipides sériques et glycémie](#)). Les patients présentant une maladie au VIH avancée peuvent être à risque d'élévation du taux de triglycérides et de pancréatite, et les patients ayant des antécédents de pancréatite peuvent avoir un risque accru de récurrence pendant le traitement par SYMTUZA®. Il faut interrompre le traitement chez les patients qui présentent une pancréatite présumée.

Systeme immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

On a signalé un syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire chez les patients traités par une association d'antirétroviraux, y compris l'emtricitabine, un composant de SYMTUZA®. Pendant la phase initiale de traitement, on peut voir apparaître chez les patients répondant au traitement antirétroviral une réponse inflammatoire aux infections opportunistes torpides ou résiduelles (comme les infections au complexe *Mycobacterium avium* [MAC] ou au cytomégalovirus [CMV], la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ou la tuberculose) qui peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Graves, l'hépatite auto-immune, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont aussi été observés dans les cas de reconstitution immunitaire. Toutefois, le délai avant l'apparition de ces troubles est plus variable et ils peuvent même survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Appareil locomoteur

Effets osseux du ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide et le ténofovir ont été associés à des diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) lors d'études de toxicologie chez les animaux et d'essais cliniques chez les humains. Consulter la monographie de DESCOVY pour obtenir de plus amples renseignements.

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

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

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

Fonction rénale

Effets sur la créatinine sérique

Il a été démontré que le cobicistat provoque une diminution de la clairance estimée de la créatinine due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets sur la créatinine sérique](#)). Il convient de tenir compte de cet effet lors de l'interprétation des variations de la clairance de la créatinine chez les patients qui commencent un traitement par SYMTUZA®, notamment lorsqu'il est administré en concomitance avec un médicament pour lequel on recommande des ajustements posologiques en fonction de la clairance estimée de la créatinine. Les recommandations posologiques ne sont pas disponibles pour les médicaments nécessitant un ajustement posologique s'ils sont administrés avec le cobicistat chez des patients présentant une insuffisance rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement](#)

[posologique](#)). Il est donc recommandé d'envisager d'autres médicaments qui ne requièrent pas d'ajustements posologiques.

Bien que le cobicistat puisse causer une modeste augmentation du taux de créatinine sérique et de faibles baisses de la clairance estimée de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire, l'innocuité rénale chez les patients qui présentent une augmentation confirmée du taux de créatinine sérique supérieure à 0,4 mg par dL, par rapport au départ, doit faire l'objet d'une étroite surveillance (y compris la mesure du taux de phosphore sérique et des taux de glucose dans l'urine et de protéines dans l'urine).

Insuffisance rénale

Dans le cadre d'études toxicologiques chez les animaux et d'essais cliniques chez l'humain, on a signalé des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et du syndrome de Fanconi (une atteinte de la fonction tubulaire rénale présentant une hypophosphatémie sévère). Ces cas étaient liés à l'utilisation de promédicaments du ténofovir.

On ne peut exclure un risque de néphrotoxicité, dont la cause est une exposition chronique à de faibles taux de ténofovir en raison de l'administration avec le ténofovir alafénamide. Les patients prenant des promédicaments du ténofovir et atteints d'insuffisance rénale, et ceux sous agents néphrotoxiques (p. ex. médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont un risque accru de présenter des effets indésirables liés à la fonction rénale.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

On n'a constaté aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité avec l'utilisation du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide chez des animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). SYMTUZA® ne devrait avoir aucun effet sur la reproduction ou la fertilité.

Sensibilité et résistance

Le darunavir renferme une fraction sulfamide. On doit utiliser SYMTUZA® avec prudence chez les patients présentant une allergie connue aux sulfamides. On ignore le risque de sensibilité croisée entre les médicaments de la classe des sulfamides et le darunavir. Dans des études cliniques sur l'association darunavir/ritonavir, l'incidence et la sévérité des éruptions cutanées étaient similaires chez les patients avec et sans antécédents d'allergie aux sulfamides.

Réactions cutanées sévères

Chez les patients recevant du darunavir, des réactions cutanées sévères peuvent survenir. Dans le cadre du programme de développement clinique (n = 3 063), pendant lequel le darunavir était administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose, des réactions cutanées sévères pouvant être accompagnées d'une fièvre et/ou d'une élévation des taux de transaminases ont été rapportées chez 0,4 % des patients. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (< 0,1 %) ont été rapportés. Après la commercialisation du produit, des cas de nécrolyse épidermique toxique, d'éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS [*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]) ainsi que des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalés très rarement (< 0,01 %). Si des signes ou des symptômes de réactions cutanées

sévères apparaissent, il faut arrêter immédiatement le traitement par SYMTUZA®. Ces signes peuvent comprendre : éruption cutanée sévère ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données chez l'humain concernant l'utilisation de SYMTUZA® pendant la grossesse. SYMTUZA® n'est pas recommandé chez la femme enceinte en raison d'une diminution significative de l'exposition au darunavir et au cobicistat pendant la grossesse. Il ne faut pas instaurer de traitement par SYMTUZA® chez les femmes enceintes. Il est recommandé de recourir à un autre traitement chez les femmes sous SYMTUZA® qui deviennent enceintes.

L'association darunavir/cobicistat administrée avec un traitement de base a été évaluée au cours d'un essai clinique mené chez 7 femmes enceintes pendant les second et troisième trimestres de grossesse ainsi que durant la période post-partum (c'est-à-dire durant les 6 à 12 semaines qui suivent l'accouchement). Les données pharmacocinétiques ont montré que l'exposition au darunavir potentialisé par le cobicistat était significativement plus faible durant la grossesse par comparaison à la période post-partum (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Femmes enceintes et femmes qui allaitent](#)).

Il n'existe aucune donnée clinique sur la réponse virologique lorsqu'un traitement par SYMTUZA® est instauré au cours de la grossesse.

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

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

Dans l'étude sur le développement périnatal et postnatal, l'administration à des rates gravides de fumarate de ténofovir disoproxil, un autre promédicament du ténofovir, a entraîné une augmentation de la mortalité périnatale et postnatale des ratons, une réduction de la survie des ratons, une réduction du poids corporel des ratons, une réduction de la survie de la génération F1, une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire de la génération F1, et une maturation sexuelle retardée de la génération F1 à des doses ≥ 400 mg/kg (environ 90 fois l'exposition clinique au ténofovir, d'après l'ASC). La DSENO pour ces effets était de 150 mg/kg/jour (environ 25 fois l'exposition clinique au ténofovir, d'après l'ASC). On considère que ces résultats sont pertinents pour le ténofovir alafénamide.

Registre des grossesses sous traitement antirétroviral : *Un registre appelé Antiretroviral Pregnancy Registry a été établi pour surveiller l'évolution de la mère et du fœtus lors de*

grossesses chez des femmes exposées à SYMTUZA®. On encourage les professionnels de la santé à y inscrire les patientes :

<http://www.apregistry.com>

Numéro de téléphone : 1-800-258-4263

Numéro de télécopieur : 1-800-800-1052

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH ne doivent pas allaiter pour éviter le risque de transmission postnatale du VIH.

L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. On ignore si le darunavir, le cobicistat, le ténofovir alafénamide ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont démontré que le darunavir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait.

Chez l'humain, des échantillons de lait maternel ont été obtenus auprès de cinq mères infectées par le VIH-1. Ces échantillons montrent que l'emtricitabine est sécrétée dans le lait humain à des concentrations néonatales estimatives 3 à 12 fois supérieures à la CI_{50} , mais 3 à 12 fois inférieures à la C_{min} obtenue à la suite de l'administration d'emtricitabine par voie orale. Les nourrissons allaités dont la mère reçoit un traitement par l'emtricitabine sont susceptibles de présenter une résistance virale à l'emtricitabine. On ignore les autres risques associés à l'emtricitabine chez les nourrissons allaités dont la mère reçoit un traitement par l'emtricitabine.

On ne connaît pas les risques associés au ténofovir (y compris celui de présenter une résistance virale au ténofovir) chez les nourrissons allaités dont les mères sont traitées par le ténofovir alafénamide.

Les données sur les effets du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons sont insuffisantes, et les enfants de moins de 3 ans ne doivent pas être exposés au darunavir (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). C'est pourquoi SYMTUZA® ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent. En raison du risque de transmission du VIH et du risque d'événements indésirables graves chez les nourrissons, on doit aviser les mères de ne pas allaiter leur enfant si elles reçoivent SYMTUZA® (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans ou poids < 40 kg)

D'après les données revues par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de SYMTUZA® chez ces patients pédiatriques n'ont pas été démontrées. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans cette population (voir [1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il existe actuellement peu d'information sur l'utilisation de SYMTUZA® chez les patients âgés de 65 ans et plus) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

En général, on doit faire preuve de prudence dans l'administration et le suivi de SYMTUZA® chez des patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie ou de pharmacothérapie concomitante.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de SYMTUZA® est fondé sur un essai comparatif de phase II, randomisé et à double insu (GS-US-299-0102), et sur tous les essais cliniques disponibles et les données de pharmacovigilance de ses composants. Comme SYMTUZA® contient du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, il pourrait occasionner les effets indésirables associés à chacun de ses composants.

Les effets indésirables ci-dessous du médicament sont présentés dans d'autres sections de la monographie du produit :

- acidose lactique/hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique, hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose](#))
- exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B \(VHB\) ou C \(VHC\)](#))
- syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Effets indésirables médicamenteux liés au darunavir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à 800/150/200/10 mg die signalés au cours des études cliniques.

Dans le cadre de l'étude clinique GS-US-299-0102, 153 patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement ont pris SYMTUZA® (n = 103) ou du darunavir (DRV) potentialisé par le cobicistat (COBI) (agents individuels) plus de l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (association à doses fixes de FTC/TDF) (n = 50) une fois par jour pendant au moins 48 semaines. Chez 103 patients traités par SYMTUZA®, l'exposition médiane était de 68 semaines. La majorité des effets indésirables signalés pendant le traitement par SYMTUZA® étaient légers. L'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 5\%$) de SYMTUZA®, qui était d'intensité modérée à sévère (grade 2 à 4), était la diarrhée. Les effets indésirables de grade 3 étaient l'hypersensibilité au médicament et l'éruption cutanée (incidence de 1 %); aucun effet indésirable de grade 4 n'a été signalé. Un pour cent des patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Un aperçu des effets indésirables de grade 2 ou plus (signalés dans le cadre de l'étude GS-US-299-0102) est présenté au Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Effets indésirables de grade 2 ou plus observés au cours de l'étude GS-US-299-0102

| Classe de systèmes-organes Effets indésirables | SYMTUZA® n = 103 | DRV + COBI + FTC/TDF n = 50 |
|--|----------------------------|---------------------------------------|
| Affections gastro-intestinales | | |
| Diarrhée | 5,8 % | 8,0 % |
| Nausées | 1,9 % | 2,0 % |
| Douleur abdominale | 1,0 % | 6,0 % |
| Vomissements | 1,0 % | 2,0 % |
| Dyspepsie | 1,0 % | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Fatigue | 2,9 % | 2,0 % |
| Affections du système immunitaire | | |
| Hypersensibilité médicamenteuse | 1,0 % | 0 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Myalgie | 1,9 % | 0 |
| Affections du système nerveux | | |
| Céphalées | 1,0 % | 2,0 % |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Éruptions cutanées | 3,9 % | 4,0 % |
| Prurit | 1,0 % | 0 |

Les effets indésirables supplémentaires de grade 2 à 4, qui ont été signalés pour les composants de SYMTUZA® lors d'autres études cliniques, sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables supplémentaires de grade 2 ou plus signalés pour les composants de SYMTUZA®

| Classe de systèmes-organes Effets indésirables | |
|--|-------|
| Affections gastro-intestinales | |
| Distension abdominale | 2,0 % |
| Flatulence | 1,0 % |
| Pancréatite aiguë | 0,6 % |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Asthénie | 0,9 % |
| Affections hépatobiliaires | |
| Hépatite aiguë | 0,3 % |

Classe de systèmes-organes**Effets indésirables**

Affections du système immunitaire

Syndrome de reconstitution immunitaire 0,3 %

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie 1,5 %

Diabète sucré 0,6 %

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Ostéonécrose 0,3 %

Affections psychiatriques

Rêves anormaux 0,3 %

Affections des organes de reproduction et du sein

Gynécomastie 0,3 %

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Urticaire 1,2 %

Angio-œdème 0,6 %

Lipodystrophie 0,9 %

Syndrome de Stevens-Johnson 0,3 %

Remarque : L'incidence repose sur les effets indésirables de grade 2 à 4 signalés dans le cadre de (1) l'étude GS-US-216-0130 (DRV/COBI, analyse à 48 semaines, n = 313), (2) l'essai ARTEMIS (DRV/rtv die, analyse à 192 semaines, n = 343), ou (3) l'essai TITAN (DRV/rtv b.i.d, analyse à 96 semaines, n = 298).

Effets indésirables déterminés au cours des études cliniques sur les composants de SYMTUZA®

Pour obtenir des renseignements sur le profil d'innocuité d'EMTRIVA, de TYBOST, de PREZISTA®, de PREZCOBIX® et de DESCOVY, consulter la monographie pour chacun de ces produits.

Éruption cutanée

L'éruption cutanée est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par le darunavir. Il s'agissait en général d'éruptions de sévérité légère à modérée, souvent apparues dans les quatre premières semaines de traitement et résolues pendant la continuation du traitement. Le taux d'abandon du traitement en raison d'éruptions cutanées chez les patients recevant du darunavir est ≤ 2,2 %. Dans le cadre de l'étude comparative de phase II évaluant SYMTUZA® en schéma posologique à comprimé unique, 11,7 % des patients sous SYMTUZA® (n = 103) ont présenté des éruptions cutanées (la plupart de grade 1), et parmi eux, 1 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'une hypersensibilité et d'une éruption cutanée de grade 3.

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

Il existe actuellement peu d'information sur l'utilisation de SYMTUZA® chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C. Parmi 1 968 patients déjà traités (qui

recevaient le darunavir administré en concomitance avec le ritonavir deux fois par jour), 236 étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C. Chez les patients co-infectés, l'incidence des événements indésirables et des anomalies de laboratoire n'était pas plus élevée que celle chez les patients non co-infectés (sauf pour la hausse du taux d'enzymes hépatiques). L'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat (sous forme de comprimé d'association à doses fixes) a été évaluée chez environ 70 patients co-infectés par le VIH et le VHB, qui recevaient un traitement anti-VIH dans le cadre d'une étude clinique en mode ouvert (GS-US-292-1249). D'après ces données limitées, le profil d'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les patients présentant une co-infection par le VIH et le VHB semble être comparable à celui des patients qui présentent une mono-infection par le VIH-1.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Études cliniques chez les patients pédiatriques (âgés de 12 à < 18 ans)

Aucune étude évaluant l'innocuité de SYMTUZA® n'a été réalisée chez les patients pédiatriques. Cependant, l'innocuité des composants de SYMTUZA® a été évaluée dans l'étude clinique TMC114-C230 (n = 12) pour le darunavir avec le ritonavir, et dans l'étude clinique GS-US-292-0106 (n = 50) pour une association à doses fixes contenant l'élvitégravir, le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide. Selon les données provenant de ces études, le profil d'innocuité global chez les patients adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg était semblable à celui observé dans la population adulte.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Résultats anormaux en chimie clinique

Lipides sériques

À la semaine 48 de l'étude GS-US-299-0102, on a observé dans chacun des groupes de traitement des augmentations par rapport au début de l'étude des paramètres des lipides à jeun, soit le cholestérol total, le cholestérol LDL direct, le cholestérol HDL et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres par rapport au début de l'étude était supérieure chez les patients traités par SYMTUZA®, en comparaison des patients traités par l'association DRV+COBI+FTC/TDF.

Un pourcentage similaire de sujets de chacun des groupes a reçu un traitement concomitant par un agent modificateur des lipides (SYMTUZA® : 14,6 %, 15 sujets; DRV+COBI+FTC/TDF : 14,0 %, 7 sujets). Dans le groupe traité par SYMTUZA®, 10 des 15 sujets recevaient déjà l'agent modificateur des lipides au début de l'étude, alors que les 5 autres ont amorcé le traitement pendant l'étude. Dans le groupe traité par l'association DRV+COBI+FTC/TDF, 3 sujets recevaient déjà l'agent modificateur des lipides au début de l'étude, alors que les 4 autres ont amorcé le traitement pendant l'étude. Les variations du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides et du rapport cholestérol total/cholestérol HDL, par rapport aux valeurs initiales, sont présentées au Tableau 4.

Tableau 4 : Variation moyenne des valeurs lipidiques, par rapport au début de l'étude, signalée chez les patients traités par SYMTUZA® ou par l'association DRV+COBI+FTC/TDF dans le cadre de l'étude GS-US-299-0102

| | SYMTUZA® (n = 103) | | DRV+COBI+FTC/TDF (n = 50) | |
|---|-----------------------|--|------------------------------|--|
| | Début de l'étude | Variation ^a à la semaine 48 | Début de l'étude | Variation ^a à la semaine 48 |
| | n = 77 ^c | | n = 45 ^d | |
| Cholestérol total (à jeun), mmol/L | 4,09 | +1,01 | 4,31 | +0,33 |
| Cholestérol HDL (à jeun), mmol/L | 1,11 | +0,18 | 1,18 | +0,05 |
| Cholestérol LDL (à jeun), mmol/L | 2,52 | +0,80 | 2,77 | +0,22 |
| Triglycérides (à jeun), mmol/L | 1,46 | +0,43 | 1,29 | +0,36 |
| Rapport cholestérol total/cholestérol HDL | 4,21 | 0,39 | 3,83 | 0,15 |

- a. Les sujets recevant un hypolipidémiant (c.-à-d., un agent modificateur des lipides, sauf les acides gras oméga-3 et l'huile de poisson administrés pour la santé générale) au moment de la sélection des patients ou au début de l'étude ont été exclus de l'analyse (8 sujets traités par SYMTUZA®, 1 sujet traité par l'association DRV+COBI+FTC/TDF). Chez les sujets qui ont amorcé un traitement hypolipidémiant après le début de l'étude (5 sujets traités par SYMTUZA®, 4 sujets traités par l'association DRV+COBI+FTC/TDF), la dernière valeur mesurée à jeun pendant le traitement (avant l'instauration du traitement hypolipidémiant) a été reportée.
- b. La variation, par rapport au début de l'étude, correspond à la moyenne des variations chez un même patient, par rapport aux valeurs initiales, et elle a été calculée chez les patients pour qui on disposait des valeurs initiales et des valeurs à la semaine 48 (la moyenne initiale est calculée uniquement chez les sujets pour qui on dispose des valeurs à la semaine 48).
- c. n = 77 pour toutes les analyses.
- d. n = 45 pour toutes les analyses.

Les anomalies de laboratoire de grade 2 à 4, signalées dans le cadre de l'étude GS-US-299-0102 et considérées comme des effets indésirables, sont présentées au Tableau 5.

Tableau 5 : Anomalies de laboratoire, grade 2 à 4, considérées comme des effets indésirables dans le cadre de l'étude GS-US-299-0102

| Paramètre de laboratoire Grade | Limite | SYMTUZA® n = 102 %* | DRV + COBI + FTC/TDF n = 50 %* |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Amylase | | | |
| Grade 2 | > 1,5 à ≤ 2,0 x LSN | 1 % | 10 % |
| Grade 3 | > 2,0 à ≤ 5,0 x LSN | 0 | 2 % |
| Grade 4 | > 5,0 x LSN | 1 % | 0 |
| Lipase | | | |
| Grade 2 | > 1,5 à ≤ 3,0 x LSN | 0 | 22,2 % |
| Créatinine | | | |
| Grade 2 | 1,4 à 1,8 x LSN | 0 | 2 % |
| Triglycérides (à jeun) | | | |
| Grade 2 | 5,65 à 8,48 mmol/L | 2 % | 2 % |
| Grade 3 | 8,49 à 13,56 mmol/L | 3 % | 0 |
| Grade 4 | > 13,56 mmol/L | 1 % | 2 % |
| Cholestérol total (à jeun) | | | |
| Grade 2 | 240 à 300 mg/dL | 15,2 % | 12,2 % |
| Grade 3 | > 300 mg/dL | 4 % | 2 % |
| Cholestérol LDL (à jeun) | | | |
| Grade 2 | 4,13 à 4,9 mmol/L | 19,2 % | 10,2 % |
| Grade 3 | > 4,9 mmol/L | 5,1 % | 8,2 % |
| Hyperglycémie | | | |
| Grade 2 | 6,95 à 13,88 mmol/L | 19,6 % | 18 % |
| Grade 3 | 13,89 à 27,75 mmol/L | 2 % | 0 |
| Grade 4 | > 27,75 mmol/L | 1 % | 0 |
| Alanine aminotransférase | | | |
| Grade 2 | > 2,5 à ≤ 5,0 x LSN | 2,9 % | 4 % |
| Grade 3 | > 5,0 à ≤ 10,0 x LSN | 1 % | 0 |
| Aspartate aminotransférase | | | |
| Grade 2 | > 2,5 à ≤ 5,0 x LSN | 2,9 % | 4 % |
| Grade 3 | > 5,0 à ≤ 10,0 x LSN | 0 | 2 % |
| Grade 4 | > 10,0 x LSN | 1 % | 2 % |

| Paramètre de laboratoire | Limite | SYMTUZA® | DRV + COBI + FTC/TDF |
|--------------------------|--------|---------------|----------------------|
| Grade | | n = 102 %* | n = 50 %* |

Remarque : aucune anomalie de grade 2 à 4 n'a été signalée pour la phosphatase alcaline

n = nombre total de sujets pour lesquels on dispose de données

* Le nombre de patients pour lesquels on dispose de données peut varier selon le paramètre, mais le % reflète le pourcentage réel des anomalies observées.

Diminution de la clairance estimée de la créatinine

Le cobicistat entraîne une augmentation du taux de créatinine sérique (causée par l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine) sans avoir d'effet sur la fonction glomérulaire rénale, comme on le montre par exemple en utilisant la cystatine C (Cyst C) comme marqueur de la filtration.

Un essai de phase II a été mené sur l'utilisation de SYMTUZA® chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement. Lors de cet essai, des augmentations de la créatinine sérique et des baisses du $DFGe_{CG}$ ont été observées à la première évaluation pendant le traitement (semaine 2), et sont demeurées stables pendant 48 semaines. À la semaine 48, les variations par rapport aux valeurs initiales étaient plus faibles avec l'association darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (D/C/F/TAF) qu'avec l'association darunavir + cobicistat + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (D+C+F/TDF). La variation médiane du $DFGe_{CG}$ était de 2,9 mL/min avec D/C/F/TAF et de -10,6 mL/min avec D+C+F/TDF ($p = 0,017$). Avec Cyst C comme marqueur de filtration, les variations médianes du débit de filtration glomérulaire estimé à l'aide de la formule CKD-EPI ($DFGe_{CKD-EPI}$ Cyst C) étaient respectivement de 6,7 mL/min/1,73 m² et de 0,3 mL/min/1,73m² ($p = 0,029$).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

En plus des événements indésirables identifiés au cours des essais cliniques, les événements indésirables suivants ont été signalés volontairement dans le cadre de la surveillance postcommercialisation; ils se sont produits durant l'utilisation post-homologation du darunavir et/ou du cobicistat et de l'emtricitabine. Ces événements ont été ajoutés en raison de leur gravité, de leur fréquence, de leur possible causalité avec le traitement ou d'une combinaison de ces facteurs. Parce qu'ils ont été signalés spontanément dans une population de taille inconnue, l'estimation de leur incidence n'a pu être établie.

Darunavir/cobicistat

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, pancytopenie, thrombopénie et neutropénie

Affections cardiaques : bradycardie, myocardite

Affections oculaires : enflure oculaire, uvéite, maculopathie, vision trouble

Affections gastro-intestinales : pancréatite à rechutes, hémorragie rectale, gastrite

Affections hépatobiliaires : obstruction du canal biliaire, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, hépatotoxicité, ictère

Infections et infestations : infection à *Clostridium*, cryptosporidiose, encéphalite à cytomégalovirus, hépatite B, candidose œsophagienne, leucoencéphalopathie multifocale progressive, sepsis

Investigations : augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, test de la fonction hépatique anormal

Affections du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, troubles auto-immuns tels que la maladie de Graves et l'hépatite auto-immune

Lésions, intoxication et complications liées aux procédures : toxicité médicamenteuse

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hyperkaliémie, acidose métabolique

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), myosite, rhabdomyolyse, sensation de lourdeur, arthrite, douleur osseuse, extrémités douloureuses, arthropathie

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : néoplasme diffus à grandes cellules B, tumeur hépatique maligne, lymphome

Affections du système nerveux : altération de l'état de conscience, accident vasculaire cérébral, étourdissements, paralysie faciale, convulsion grand mal, infarctus cérébral ischémique, trouble du système nerveux, neuromyopathie, petit mal épileptique

Affections psychiatriques : suicide réussi, anxiété, dépression

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, hématurie, nécrose tubulaire rénale, diminution de la clairance de la créatinine rénale, diminution du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale, protéinurie, néphropathie cristalline

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : syndrome de détresse respiratoire aiguë, lésion pharyngée, pneumothorax, insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire, épistaxis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème, enflure du visage, nécrolyse épidermique toxique, urticaire, pustulose exanthématique aiguë généralisée, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (ou syndrome de DRESS [*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]).

Emtricitabine

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie

Affections gastro-intestinales : pancréatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : pyrexie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique

Pour obtenir des renseignements sur le profil d'innocuité d'EMTRIVA, de TYBOST, de PREZISTA®, de PREZCOBIX® et de DESCOVY, consulter la monographie pour chacun de ces produits.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Le darunavir et le cobicistat sont tous deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A). SYMTUZA[®] ne doit pas être co-administré avec des produits médicinaux dont la clairance dépend en grande partie du CYP3A et dont des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves ou menaçant le pronostic vital (index thérapeutique étroit). Des exemples de ces produits incluent l'alfuzosine, l'amiodarone, l'apixaban, la colchicine (chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou hépatique), le dabigatran, le dronédarone, l'elbasvir/le grazoprévir, les alcaloïdes de l'ergot de seigle (p. ex. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine), la lidocaïne (systémique), l'ivabradine, le lomitapide, la lovastatine, la lurasidone, le naloxéol, le pimozone, le rivaroxaban, le salmétérol, le sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), la simvastatine, le ticagrélor et le triazolam (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- La rifampicine, le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital sont des inducteurs puissants du métabolisme du CYP450. SYMTUZA[®] ne doit pas être utilisé en association avec ces produits, car leur co-administration peut entraîner une baisse importante des concentrations plasmatiques de darunavir. Une telle réduction pourrait causer une perte de l'effet thérapeutique de SYMTUZA[®] et l'apparition d'une résistance (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

SYMTUZA[®] peut donner lieu ou être sujet à des interactions médicamenteuses qui pourraient mettre la vie en danger ou entraîner un manque d'efficacité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur SYMTUZA[®]. Les interactions qui peuvent se produire avec SYMTUZA[®] sont déterminées par les interactions qui ont été identifiées avec chacun de ses composants.

Darunavir et cobicistat

Le darunavir est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450. Le cobicistat est un faible inhibiteur du CYP2D6 et un puissant inhibiteur du CYP3A. Le cobicistat ne devrait pas inhiber les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ni CYP2C19. Le cobicistat ne devrait pas induire l'activité des enzymes CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) ou de la protéine liée à la multirésistance médicamenteuse 1 (MDR1). Les transporteurs qui sont inhibés par le cobicistat comprennent la glycoprotéine p (P-gp), la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), MATE1, OATP1B1 et OATP1B3. Par conséquent, l'administration concomitante de SYMTUZA[®] et de médicaments qui sont métabolisés principalement par le CYP3A ou le CYP2D6, ou qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP, du MATE1, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait amplifier ou prolonger leur effet thérapeutique et les événements indésirables (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 6 et

Tableau 7). La co-administration de SYMTUZA® et de médicaments qui ont un ou des métabolites actifs formés par le CYP3A peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites actifs, ce qui pourrait entraîner une perte de leur effet thérapeutique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 7).

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments qui sont des inducteurs de l'activité du CYP3A sont susceptibles d'abaisser les concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat. L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A peut potentiellement entraîner une perte de l'efficacité du darunavir et l'apparition possible d'une résistance au médicament (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 6 et Tableau 7). La co-administration de SYMTUZA® et d'autres produits médicinaux qui inhibent le CYP3A peut faire augmenter les concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat.

SYMTUZA® ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux nécessitant une potentialisation pharmacocinétique (p. ex. l'atazanavir, l'indinavir, le lopinavir ou le saquinavir). SYMTUZA® ne doit pas être administré en concomitance avec un de ses propres composants (darunavir, cobicistat, emtricitabine ou ténofovir alafénamide); ou avec des produits contenant de la lamivudine ou du fumarate de ténofovir disoproxil; et SYMTUZA® ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Emtricitabine

Selon des études *in vitro* et des études pharmacocinétiques cliniques portant sur les interactions médicament-médicament, le potentiel des interactions (médiées par les isoenzymes CYP) entre l'emtricitabine et d'autres produits médicinaux est faible.

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

Les médicaments qui entraînent une diminution de la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations d'emtricitabine.

Selon des études sur les interactions médicamenteuses concernant l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, l'administration concomitante d'emtricitabine et de famciclovir n'avait aucun effet sur la C_{max} ou l'ASC des deux médicaments.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide, un composant de SYMTUZA®, est transporté par la glycoprotéine P (P-gp). Les médicaments qui ont une forte incidence sur l'activité de la P-gp peuvent entraîner des changements dans l'absorption du ténofovir alafénamide (voir le Tableau 6 et Tableau 7). Les médicaments inducteurs de l'activité de la P-gp devraient réduire l'absorption du ténofovir alafénamide. Cette réduction entraînerait une baisse de la concentration plasmatique de ténofovir alafénamide, ce qui pourrait mener à une perte de l'effet thérapeutique de SYMTUZA® et à l'apparition d'une résistance.

L'administration concomitante de SYMTUZA® et d'autres médicaments qui inhibent la P-gp peut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique de ténofovir alafénamide.

L'administration concomitante de SYMTUZA® et de médicaments qui inhibent la carboxypeptidase lysosomale (cathepsine A) peut ralentir le métabolisme du ténofovir

alafénamide en ténofovir dans les cellules cibles, ce qui peut mener à une réduction de l'effet thérapeutique de SYMTUZA® et à l'apparition d'une résistance.

Le ténofovir alafénamide (TAF) n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vitro*. Il n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

Les interactions auxquelles on peut s'attendre entre SYMTUZA® et des médicaments concomitants potentiels sont indiquées au Tableau 6 et Tableau 7 ci-dessous; elles reposent sur des études menées avec les composants de SYMTUZA®, sous forme d'agents individuels ou en association, ou sont des interactions prévues. Il faut noter que le profil d'interaction du darunavir dépend de l'utilisation (ou non) du ritonavir ou du cobicistat comme potentialisateur pharmacocinétique; consulter les renseignements thérapeutiques de PREZCOBIX® et de DESCOVY pour obtenir de plus amples renseignements.

SYMTUZA® est un schéma complet de traitement antirétroviral. Par conséquent, les renseignements au sujet des interactions médicamenteuses avec d'autres produits antirétroviraux ne sont pas fournis.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments dont l'administration concomitante avec SYMTUZA® est contre-indiquée figurent au Tableau 6. Ces recommandations reposent soit sur des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prévues en raison de l'ampleur de l'interaction attendue et du risque d'événements graves ou de perte d'efficacité.

La liste d'exemples d'interactions médicament-médicament ci-dessous n'est pas exhaustive et par conséquent la monographie de chaque médicament administré en concomitance avec SYMTUZA® doit être consultée pour obtenir des informations sur la voie du métabolisme, les voies d'interactions, les risques et les mesures spécifiques à prendre en ce qui concerne l'administration concomitante.

Tableau 6 : Médicaments CONTRE-INDIQUÉS avec SYMTUZA®

| Classe de médicaments : Nom du médicament | Commentaire clinique |
|--|---|
| Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1 : alfuzosine | CONTRE-INDICATION en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme l'hypotension. |
| Antiarythmiques/antiangineux : amiodarone dronédarone ivabradine lidocaïne (systémique) | CONTRE-INDICATION : les concentrations d'amiodarone, de dronédarone, d'ivabradine et de lidocaïne (systémique) peuvent augmenter (inhibition du CYP3A et/ou du CYP2D6) en cas de co-administration avec SYMTUZA®. |

| Classe de médicaments : Nom du médicament | Commentaire clinique |
|---|---|
| Anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban dabigatran rivaroxaban | CONTRE-INDICATION : Les AOD sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et/ou transportés par la glycoprotéine P. L'administration concomitante de SYMTUZA® peut produire une hausse des concentrations plasmatiques des AOD, ce qui pourrait augmenter le risque de saignements. Les concentrations d'apixaban, de dabigatran ou de rivaroxaban peuvent être augmentées en cas de co-administration avec SYMTUZA® (influencées tant par le CYP3A que par la glycoprotéine P). |
| Anticonvulsivants : carbamazépine phénobarbital phénytoïne | CONTRE-INDICATION : la co-administration de SYMTUZA® et de carbamazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne (qui sont des inducteurs de CYP3A et de P-gp) fait baisser les concentrations plasmatiques du darunavir, du cobicistat et du ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. |
| Antigoutteux : colchicine | L'utilisation concomitante de SYMTUZA® et de la colchicine peut augmenter les concentrations de colchicine (inhibition du CYP3A). Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques de la colchicine pour obtenir les recommandations posologiques. CONTRE-INDICATION : les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ne doivent pas recevoir de colchicine avec SYMTUZA®. |
| Antimycobactériens : rifampicine | CONTRE-INDICATION : la rifampicine est un puissant inducteur du métabolisme par les enzymes CYP450. SYMTUZA® ne doit pas être utilisé en association avec la rifampicine, car leur co-administration peut entraîner une baisse importante des concentrations plasmatiques de darunavir, de cobicistat et/ou de ténofovir alafénamide. Une telle réduction pourrait causer une perte de l'effet thérapeutique de SYMTUZA® et l'apparition d'une résistance. |
| Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine ergonovine ergotamine | CONTRE-INDICATION en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme les effets toxiques aigus de l'ergot de seigle, caractérisés par un angiospasmе périphérique et une ischémie des extrémités et d'autres tissus. |
| Antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C : elbasvir/grazoprévir | CONTRE-INDICATION : l'utilisation concomitante de l'elbasvir/du grazoprévir et de SYMTUZA® peut augmenter l'exposition au grazoprévir (inhibition de l'OATPB1 et du CYP3A). |
| Produits à base de plantes : millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>) | CONTRE-INDICATION : on ne doit pas utiliser SYMTUZA® en concomitance avec des produits contenant du millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>), car leur co-administration peut entraîner des baisses significatives des concentrations plasmatiques de darunavir, de cobicistat et de ténofovir alafénamide (induction du CYP3A ou de la P-gp). Une telle réduction pourrait causer une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. |

| Classe de médicaments : Nom du médicament | Commentaire clinique |
|--|---|
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine simvastatine | CONTRE-INDICATION : les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme la lovastatine et la simvastatine, dont le métabolisme dépend largement du système CYP3A4, devraient augmenter de façon marquée en cas de co-administration avec SYMTUZA®. Une augmentation des concentrations des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut entraîner une myopathie, y compris une rhabdomyolyse. L'utilisation concomitante de SYMTUZA® et de la lovastatine ou la simvastatine est contre-indiquée. Pour les renseignements concernant l'atorvastatine, la rosuvastatine et la pravastatine, voir le Tableau 7. |
| Autres agents réduisant les lipides sériques : lomitapide | CONTRE-INDICATION : On s'attend à ce que l'administration concomitante de SYMTUZA® augmente l'exposition au lomitapide. |
| Bêta-agonistes en inhalation : salmétérol | CONTRE-INDICATION, car cette association pourrait augmenter le risque d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment l'allongement de l'intervalle QT, les palpitations et la tachycardie sinusale. |
| Neuroleptiques : lurasidone pimozide | CONTRE-INDICATION en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme les arythmies cardiaques. |
| Antagonistes des opioïdes : naloxéfol | CONTRE-INDICATION : l'utilisation concomitante du naloxéfol et de SYMTUZA® peut augmenter l'exposition au naloxéfol (inhibition du CYP3A). |
| Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil (pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire) | CONTRE-INDICATION : une dose efficace et sûre d'inhibiteurs de la PDE-5 administrés dans le cadre d'un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire n'a pas été établie en cas d'administration concomitante avec SYMTUZA®. Le risque d'événements indésirables associés au sildénafil (tels que troubles de la vue, hypotension, érection prolongée et syncopes) peut augmenter. |
| Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticagrélol | CONTRE-INDICATION : d'après les considérations théoriques, la co-administration de SYMTUZA® et de ticagrélol pourrait augmenter les concentrations de l'anticoagulant (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P). L'administration concomitante de SYMTUZA® et de ticagrélol est contre-indiquée. |
| Sédatifs/hypnotiques : triazolam | CONTRE-INDICATION en raison du risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme une sédation prolongée ou plus marquée, ou une dépression respiratoire. |

Les médicaments présentant un potentiel confirmé ou présumé d'interaction importante avec SYMTUZA® sont énumérés dans le Tableau 7. Ces recommandations reposent soit sur des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prévues en raison de l'ampleur de l'interaction attendue et du risque d'événements graves ou de perte d'efficacité.

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives : des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en se basant sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur les interactions attendues

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|--|--|---|
| Antiacides : hydroxyde d'aluminium/magnésium, carbonate de calcium | ↔ darunavir ↔ cobicistat | SYM TUZA® peut être utilisé en concomitance avec des antiacides sans ajustement posologique. |
| Antiarythmiques/antiangineux : digoxine disopyramide flécaïnide mexilétine propafénone | ↑ digoxine ↑ antiarythmiques/antiangineux | La co-administration de SYMTUZA® et de la digoxine peut augmenter les concentrations de digoxine (inhibition de la P-gp). Il est recommandé d'instaurer le traitement avec la dose la plus faible de digoxine. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et la dose ajustée en conséquence afin d'obtenir l'effet clinique voulu. La co-administration de SYMTUZA® et de disopyramide, de flécaïnide, de mexilétine ou de propafénone peut augmenter les concentrations de l'antiarythmique (inhibition du CYP3A). La prudence est de mise, et la surveillance des concentrations thérapeutiques est recommandée, si possible, lorsque ces antiarythmiques/antiangineux sont administrés en concomitance avec SYMTUZA®. |
| Agents anticancéreux : dasatinib nilotinib vinblastine vincristine évérolimimus/irinotécan | ↑ agent anticancéreux | La co-administration de SYMTUZA® et de ces agents anticancéreux peut augmenter les concentrations de l'agent anticancéreux (inhibition du CYP3A) entraînant une hausse potentielle des événements indésirables habituellement liés à ces agents. Une surveillance clinique est recommandée lorsque SYMTUZA® est administré en concomitance avec ces agents. L'administration concomitante d'évérolimimus ou d'irinotécan et de SYMTUZA® n'est pas recommandée. |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|---|---|--|
| Anticoagulants oraux directs (AOD) : dabigatran édoxaban | ↑ dabigatran ↑ édoxaban | <p>Les AOD sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et/ou transportés par la glycoprotéine P. L'administration concomitante de SYMTUZA® peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques des AOD, ce qui pourrait augmenter le risque de saignements.</p> <p>Les résultats d'une étude sur les interactions médicamenteuses entre le darunavir/cobicistat à 800/150 mg et le dabigatran à 150 mg chez des participants en bonne santé, ont montré une augmentation de 2,6 fois de l'ASC plasmatique du dabigatran après l'administration d'une dose unique de darunavir/cobicistat et une augmentation de 1,9 fois de l'ASC plasmatique du dabigatran après l'administration répétée de darunavir/cobicistat. L'étude a démontré une augmentation de 2,6 fois de la C_{max} plasmatique du dabigatran après l'administration d'une dose unique de darunavir/cobicistat et une augmentation de 2,0 fois de la C_{max} plasmatique du dabigatran après l'administration répétée de darunavir/cobicistat.</p> <p>L'utilisation du dabigatran est contre-indiquée (voir le Tableau 6).</p> <p>La surveillance clinique est requise lorsque l'édoxaban qui n'est pas métabolisé par le CYP3A4, mais qui est transporté par la glycoprotéine P est coadministré avec SYMTUZA®. Une réduction de la dose d'édoxaban pourrait être nécessaire.</p> <p>La combinaison de l'association darunavir/cobicistat et de l'édoxaban n'est pas recommandée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère.</p> |
| warfarine | Effet inconnu sur la warfarine | Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec SYMTUZA®. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (RIN) quand la warfarine est administrée en association avec SYMTUZA®. |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|--|--|--|
| Anticonvulsivants : oxcarbazépine clonazépam éthosuximide | ↓ darunavir ↓ cobicistat ↓ ténofovir alafénamide ↑ clonazépam ↑ éthosuximide | <p>La co-administration de SYMTUZA® et d'oxcarbazépine peut abaisser les concentrations de darunavir, de cobicistat et de ténofovir alafénamide (induction du CYP3A et de la P-gp), ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique du darunavir et l'apparition d'une résistance. La co-administration de SYMTUZA® et d'oxcarbazépine n'est donc pas recommandée. Il faut envisager d'administrer d'autres anticonvulsivants.</p> <p>La co-administration de SYMTUZA® et du clonazépam ou de l'éthosuximide peut augmenter les concentrations de l'anticonvulsivant (inhibition du CYP3A). Une surveillance clinique est recommandée lorsque SYMTUZA® est administré en concomitance avec ces anticonvulsivants.</p> |
| Antidépresseurs : amitriptyline désipramine imipramine nortriptyline paroxétine sertraline trazodone | ↑ antidépresseurs | <p>L'utilisation concomitante de SYMTUZA® et de ces antidépresseurs peut augmenter les concentrations de l'antidépresseur (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A). Il est donc recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque SYMTUZA® est administré en concomitance avec ces antidépresseurs, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de l'antidépresseur.</p> |
| Anti-infectieux : kétolide ou antibiotiques macrolides clarithromycine érythromycine | Effet sur le darunavir inconnu ↑ cobicistat ↑ anti-infectieux | <p>La co-administration de SYMTUZA® et de ces antibactériens peut augmenter les concentrations du darunavir (même si aucune augmentation du darunavir n'a été observée pour la co-administration du darunavir potentialisé par le ritonavir et de la clarithromycine), du cobicistat ou de l'antibactérien (inhibition du CYP3A). SYMTUZA® et la clarithromycine peuvent être utilisés sans ajustement posologique chez les patients dont la fonction rénale est normale; pour les patients présentant une insuffisance rénale, veuillez consulter les renseignements thérapeutiques pour connaître la posologie recommandée de la clarithromycine.</p> |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|--|--|--|
| Antiémétiques : dompéridone | ↑ dompéridone | À utiliser avec précaution : surveiller la survenue d'effets indésirables associés à la dompéridone |
| Antifongiques : fluconazole kétoconazole itraconazole isavuconazole posaconazole voriconazole | ↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antifongique ↑ ténofovir alafénamide | <p>La co-administration de SYMTUZA® et de ces antifongiques peut augmenter les concentrations du darunavir, du cobicistat, du ténofovir alafénamide et/ou de l'antifongique (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp). Une surveillance clinique est recommandée lorsque SYMTUZA® est administré en concomitance avec ces antifongiques. Quand il est nécessaire de co-administrer ces agents, la dose quotidienne de kétoconazole ou d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg.</p> <p>La surveillance clinique est recommandée lors de la co-administration de SYMTUZA® et de posaconazole ou isavuconazole.</p> <p>Le voriconazole ne doit pas être administré aux patients recevant SYMTUZA® à moins que l'évaluation du rapport avantages/risques justifie l'utilisation du voriconazole.</p> |
| Antigoutteux : colchicine | ↑ colchicine | <p>L'utilisation concomitante de SYMTUZA® et de colchicine peut augmenter les concentrations de colchicine (inhibition du CYP3A). Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques de la colchicine pour obtenir les recommandations posologiques.</p> <p>Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ne doivent pas recevoir de colchicine avec SYMTUZA®.</p> |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|--|--|---|
| Antimycobactériens : rifabutine | ↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ rifabutine ↓ ténofovir alafénamide | La co-administration de SYMTUZA® et de rifabutine peut abaisser les concentrations du darunavir, du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide (induction du CYP3A et de la P-gp), ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. Les concentrations de rifabutine peuvent augmenter si celle-ci est co-administrée avec SYMTUZA®. Il n'est pas recommandé d'administrer SYMTUZA® et la rifabutine en concomitance. Il convient de diminuer de 75 % la dose habituelle de 300 mg/jour de rifabutine (soit 150 mg de rifabutine tous les deux jours) si la rifabutine est co-administrée avec SYMTUZA®. Il convient de surveiller davantage les effets indésirables liés à la rifabutine chez les patients qui reçoivent cette association. |
| Antiplaquettaires : clopidogrel | ↓ métabolite actif du clopidogrel | On s'attend à ce que la co-administration de SYMTUZA® et du clopidogrel diminue la concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel, ce qui pourrait réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel. La co-administration de SYMTUZA® et du clopidogrel n'est pas recommandée. |
| Bêta-bloquants : carvédilol métoprolol timolol | ↑ β-bloquants | La co-administration de SYMTUZA® et de bêta-bloquants peut augmenter les concentrations du bêta-bloquant (inhibition du CYP2D6). Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque SYMTUZA® est co-administré avec des bêta-bloquants, et on doit envisager d'administrer une dose plus faible du bêta-bloquant. |
| Inhibiteurs calciques : amlodipine diltiazem félodipine nifédipine vérapamil | ↑ inhibiteurs calciques | Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques (p. ex. amlodipine, diltiazem, félodipine, nifédipine, vérapamil) peuvent augmenter en cas de co-administration avec SYMTUZA®. La prudence est de mise et la surveillance clinique des patients est recommandée. |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|---|--|--|
| <p>Corticostéroïdes : dexaméthasone prednisone (voie systémique)</p> <p><u>Principalement métabolisés par le CYP3A, y compris inhalés/administrés par voie nasale ou topique</u> bétaméthasone budésonide fluticasone mométasone triamcinolone</p> | <p>↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ corticostéroïde</p> | <p>La dexaméthasone administrée par voie systémique est un inducteur du CYP3A4 et peut donc abaisser les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. Une telle réduction pourrait causer une perte de l'effet thérapeutique du darunavir et l'apparition d'une résistance. La co-administration de SYMTUZA® et de la dexaméthasone (systémique) n'est pas recommandée.</p> <p>L'utilisation concomitante de corticostéroïdes (systémiques et/ou inhalés/administrés par voie nasale ou topique) et de SYMTUZA® peut augmenter les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes.</p> <p>On doit envisager l'utilisation d'autres médicaments, en particulier en cas d'utilisation à long terme. Pour la co-administration par voie cutanée de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A, consulter les renseignements thérapeutiques du corticostéroïde pour connaître les conditions ou les utilisations qui augmentent son absorption systémique.</p> |
| <p>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan</p> | <p>↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentan</p> | <p>Les concentrations de bosentan peuvent augmenter si celui-ci est co-administré avec SYMTUZA®. Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque SYMTUZA® est co-administré avec le bosentan, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose du bosentan.</p> |
| <p>Contraceptifs hormonaux : drospirénone éthinyloestradiol noréthindrone norgestimate</p> | <p>↑ drospirénone ↑ norgestimate ↓ éthinyloestradiol ↓ noréthindrone</p> | <p>Les résultats d'un essai sur les interactions entre DRV+COBI et l'éthinyloestradiol et la drospirénone ont démontré que l'exposition systémique à une dose unique d'éthinyloestradiol est diminuée de 30 % et que l'exposition systémique à une dose unique de drospirénone est augmentée de 58 %.</p> <p>En raison du risque d'hyperkaliémie, la surveillance clinique est recommandée lorsque SYMTUZA® est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone.</p> <p>Aucune donnée ne permet d'émettre des recommandations concernant l'utilisation</p> |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|---|--|---|
| | | <p>concomitante de SYMTUZA® et d'autres contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il est recommandé de compléter ou de remplacer cette méthode de contraception par une méthode non hormonale.</p> <p>On dispose de données sur les interactions médicamenteuses avec les contraceptifs hormonaux provenant des études menées sur un des ingrédients actifs de SYMTUZA® utilisé en association avec d'autres produits; on ignore, toutefois, lequel des produits est responsable des effets observés. Les résultats d'un essai sur les interactions entre le darunavir/rtv (600/100 mg b.i.d.) et l'éthinylestradiol avec noréthindrone ont montré que l'exposition systémique à l'éthinylestradiol et à la noréthindrone à l'état d'équilibre diminue respectivement de 44 % et de 14 %.</p> <p>Une étude sur les interactions entre l'elvitégavir/emtricitabine/ténofovir/cobicistat (qui contient du cobicistat) et un contraceptif hormonal pris par voie orale (qui contient du norgestimate/éthinylestradiol) a révélé une baisse des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol et une hausse des concentrations de norgestimate.</p> <p>Les effets de la hausse de la concentration du norgestimate, l'élément progestatif ne sont pas tous connus et peuvent comprendre un risque accru de résistance à l'insuline, de dyslipidémie, d'acné et de thrombose veineuse. On doit prendre en considération les bénéfices et les risques possibles, mais inconnus, associés à l'administration concomitante de norgestimate/éthinylestradiol et de cobicistat, en particulier chez les femmes qui présentent des facteurs de risque de survenue de ces effets.</p> |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|--|--|---|
| Agents stimulant l'état de veille : modafinil | ↓ darunavir ↓ cobicistat | La co-administration de SYMTUZA® et du modafinil peut abaisser les concentrations du darunavir et/ou du cobicistat (induction du CYP3A), ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. La co-administration de SYMTUZA® et du modafinil n'est donc pas recommandée. |
| Antagonistes des récepteurs H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons : cimétidine famotidine nizatidine ranitidine ésoméprazole lansoprazole oméprazole pantoprazole rabéprazole | ↔ darunavir ↔ cobicistat | D'après des explications d'ordre mécaniste (c.-à-d. baisse de l'acidité gastrique), il ne devrait y avoir aucune interaction lorsque SYMTUZA® et des antagonistes des récepteurs H ₂ sont administrés en concomitance. SYMTUZA® peut donc être coadministré avec des antagonistes des récepteurs H ₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons sans ajustements posologiques. |
| Antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC) : glécaprévir/pibrentasvir sofosbuvir, lédipasvir, daclatasvir | ↑ glécaprévir ↑ pibrentasvir | L'utilisation concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et de SYMTUZA® peut entraîner une augmentation de l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (par l'inhibition de la glycoprotéine P, de la BCRP et/ou de l'OATP1B1/3). La co-administration de SYMTUZA® et de glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée. D'après des explications d'ordre mécaniste, il ne devrait y avoir aucune interaction cliniquement pertinente lorsque SYMTUZA® est administré en concomitance avec le sofosbuvir, le sofosbuvir/lédipasvir ou le daclatasvir. SYMTUZA® peut être administré en concomitance avec le sofosbuvir, le sofosbuvir/lédipasvir ou le daclatasvir sans ajustement posologique. |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|---|--|---|
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine rosuvastatine pravastatine | ↑ inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase | <p>L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et de SYMTUZA® peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'agent hypolipidémiant (inhibition du CYP3A et/ou du transport), ce qui peut entraîner des événements indésirables comme la myopathie. Il est donc recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque SYMTUZA® est administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, et on doit envisager d'administrer une dose plus faible de l'hypolipidémiant.</p> <p>Les résultats d'un essai sur les interactions entre DRV+COBI et l'atorvastatine (10 mg die) ont montré que l'exposition à l'atorvastatine était 3,9 fois plus élevée. Quand l'administration d'atorvastatine et de SYMTUZA® est désirée, il est recommandé de commencer par une dose d'atorvastatine de 10 mg die. On peut alors augmenter progressivement la dose d'atorvastatine en fonction de la réponse clinique.</p> <p>Les résultats d'un essai sur les interactions entre DRV+COBI et la rosuvastatine (10 mg die) ont montré que l'exposition à la rosuvastatine était 1,9 fois plus élevée. Quand l'administration de rosuvastatine et de SYMTUZA® est souhaitée, il est recommandé de commencer par la plus faible dose possible de rosuvastatine et d'augmenter progressivement la dose jusqu'à l'obtention de l'effet clinique voulu, tout en surveillant le patient afin de s'assurer de l'innocuité du traitement.</p> <p>Pour des renseignements au sujet de la lovastatine et de la simvastatine, consulter le Tableau 6.</p> |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|---|---|--|
| Immunosuppresseurs : cyclosporine évérolimus tacrolimus sirolimus | ↑ immunosuppresseurs | Les concentrations plasmatiques de cyclosporine, d'évérolimus, de tacrolimus ou de sirolimus peuvent augmenter en cas de co-administration avec SYMTUZA®. L'administration en concomitance avec la cyclosporine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide. Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques de l'agent immunosuppresseur en cas de co-administration avec SYMTUZA®. L'administration concomitante d'évérolimus et de SYMTUZA® n'est pas recommandée. |
| Analgésiques narcotiques : méthadone buprénorphine/naloxone mépéridine fentanyl oxycodone tramadol | ↓ méthadone ↔ buprénorphine ↔ naloxone ↑ norbuprénorphine ↓ mépéridine ↑ fentanyl ↑ oxycodone ↑ tramadol | Aucun ajustement posologique de la buprénorphine ou de la méthadone n'est nécessaire lorsqu'on administre ces médicaments en concomitance avec SYMTUZA®. Toutefois, une surveillance clinique étroite est recommandée, car certains patients pourraient avoir besoin d'ajustements de la dose de la buprénorphine ou de la méthadone. On peut s'attendre à ce que SYMTUZA® diminue les concentrations de mépéridine et qu'il augmente les concentrations de son métabolite, la normépéridine. Il n'est pas recommandé d'augmenter les doses de mépéridine ou de SYMTUZA® ni de les utiliser ensemble à long terme en raison des concentrations accrues du métabolite normépéridine, lequel a des propriétés analgésiques et stimulatrices du SNC (c.-à-d. un potentiel convulsivant). La co-administration de SYMTUZA® et de ces analgésiques peut augmenter les concentrations de l'analgésique (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A). Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque SYMTUZA® est administré en concomitance avec ces analgésiques. |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|---|--|---|
| Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil tadalafil vardénafil | ↑ inhibiteurs de la PDE-5 | <p>L'administration concomitante de SYMTUZA® avec un inhibiteur de la PDE-5 peut augmenter le risque d'effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE-5, comme l'hypotension, les syncopes, les troubles de la vue et le priapisme.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysfonction érectile :</u></p> <p>On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysfonction érectile. En cas de co-administration de sildénafil ou de tadalafil avec le darunavir, on s'attendrait à une augmentation substantielle de la concentration de PDE-5 et à une augmentation possible des événements indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE-5, y compris l'hypotension, des changements visuels, les syncopes et le priapisme. Si l'utilisation concomitante de SYMTUZA® et de sildénafil ou de tadalafil est nécessaire, il est recommandé d'utiliser le sildénafil en dose unique ne dépassant pas 25 mg en 48 heures ou d'utiliser le tadalafil en dose unique ne dépassant pas 10 mg en 72 heures, avec une surveillance accrue pour déceler les événements indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5.</p> <p>Le vardénafil ne doit pas être administré avec SYMTUZA®.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</u></p> <p>L'utilisation du sildénafil est contre-indiquée (voir le Tableau 6).</p> <p>D'après les considérations théoriques, la co-administration de SYMTUZA® et de tadalafil pourrait augmenter les concentrations de tadalafil (inhibition du CYP3A). La co-administration de SYMTUZA® et de tadalafil n'est pas recommandée.</p> |

| Classe de médicament concomitant : Nom du médicament | Effet sur la concentration du darunavir et/ou du cobicistat ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|--|--|--|
| Sédatifs/hypnotiques : buspirone clorazépate diazépam flurazépam zolpidem midazolam administré par voie parentérale | ↑ sédatifs/hypnotiques | La co-administration de SYMTUZA® et de ces sédatifs/hypnotiques peut augmenter les concentrations du sédatif/hypnotique (inhibition du CYP3A). Il est recommandé d'exercer une surveillance clinique lorsque SYMTUZA® est administré en concomitance avec ces sédatifs/hypnotiques, et on doit envisager d'administrer une dose plus faible du sédatif/hypnotique. L'administration concomitante de midazolam par voie parentérale doit être effectuée dans un contexte qui assure un suivi clinique étroit et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire ou de sédation prolongée. On doit envisager une réduction de la dose de midazolam par voie parentérale, surtout si plus d'une dose de midazolam est administrée. |
| Antispasmodiques urinaires : fésotérodine solifénacine | ↑ antispasmodiques urinaires | À utiliser avec précaution. Surveiller l'apparition d'effets indésirables associés à la fésotérodine ou à la solifénacine; une réduction de la dose de fésotérodine ou de solifénacine peut être nécessaire. |

9.5 Interactions médicament-aliment

SYMTUZA® doit être pris avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition à SYMTUZA®.

Généralités

La biodisponibilité de tous les composants de SYMTUZA® était comparable à celle observée lorsque le DRV à 800 mg, le COBI à 150 mg et FTC/TAF à 200/10 mg étaient co-administrés séparément; la bioéquivalence a été établie après l'administration d'une dose unique chez des sujets nourris et en bonne santé (n = 96) (voir [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

Effets des aliments sur l'absorption orale

Après administration de SYMTUZA®, l'exposition (ASC) au DRV et au COBI était inférieure de 34 % et de 29 %, respectivement, pour les sujets à jeun par rapport aux sujets nourris. Pour la FTC et le TAF, l'exposition était comparable chez les sujets à jeun et les sujets nourris. SYMTUZA® doit donc être pris avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition à SYMTUZA®.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation concomitante de SYMTUZA® et du millepertuis (*Hypericum perforatum*), ou de produits contenant du millepertuis, est contre-indiquée. La co-administration de SYMTUZA® et de millepertuis peut entraîner une baisse importante des concentrations de darunavir, de cobicistat et/ou de ténofovir alafénamide, ce qui pourrait causer une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 6).

On n'a pas établi l'existence d'interactions avec d'autres produits à base de plantes.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi l'existence d'interactions avec des résultats des examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SYMTUZA® est composé des agents suivants : darunavir (DRV), un inhibiteur de la protéase du VIH; cobicistat (COBI), un agent de potentialisation pharmacocinétique; emtricitabine (FTC), un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; et ténofovir alafénamide (TAF), un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse.

Darunavir : Le DRV est un inhibiteur de la dimérisation et de l'activité catalytique de la protéase du VIH-1. Il inhibe de façon sélective le clivage des polyprotéines encodées par les gènes gag et pol du VIH dans les cellules infectées par le virus, prévenant ainsi la maturation de particules virales infectieuses. Le darunavir se lie fortement à la protéase du VIH-1 avec un K_D de $4,5 \times 10^{12}$ M. Le darunavir n'inhibe aucune des 13 protéases cellulaires humaines testées.

Cobicistat : Le COBI est un inhibiteur sélectif, basé sur le mécanisme de la sous-famille CYP3A. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique des substrats du CYP3A, comme le darunavir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie est raccourcie par le métabolisme dépendant du CYP3A.

Emtricitabine : La FTC est un analogue nucléosidique de la 2'désoxycytidine. La FTC est phosphorylée par des enzymes cellulaires et forme le complexe FTC-triphosphate. Le complexe FTC-triphosphate inhibe la réplication du VIH en s'intégrant dans l'ADN viral au moyen de la transcriptase inverse du VIH, ce qui entraîne une terminaison de la chaîne de l'ADN. L'activité de la FTC est propre au virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et au virus de l'hépatite B. Le complexe FTC-triphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, qui comprennent l'ADN polymérase mitochondriale γ ; on n'a constaté aucun signe de toxicité pour les mitochondries *in vitro* et *in vivo*.

Ténofovir alafénamide : Le TAF est un promédicament phosphonoamidate du ténofovir (analogue du 2'désoxyadénosine monophosphate). Le TAF pénètre dans les cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire grâce à l'hydrolyse par la cathepsine A, le TAF parvient avec efficacité à concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées de sang périphérique (PBMC) (y compris les lymphocytes et autres cellules cibles du VIH) et dans les macrophages. Le ténofovir intracellulaire se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH en s'intégrant dans l'ADN viral au moyen de la transcriptase inverse du VIH, ce qui entraîne une terminaison de la chaîne de l'ADN.

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

10.2 Pharmacodynamie

Électrocardiogramme (effet sur l'intervalle QT)

Darunavir : Dans le cadre d'un essai ouvert randomisé et contrôlé par placebo et par témoin actif suivant un plan croisé en quatre phases, 40 sujets sains ont reçu des doses suprathérapeutiques de darunavir/ritonavir à 1 600/100 mg une fois par jour et à 800/100 mg deux fois par jour pendant sept jours.

À la concentration moyenne maximale du darunavir observée dans cette étude, soit 6 599 ng/mL, l'augmentation moyenne du QTcF a été de 2,2 ms avec un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 90 % de -2,0 à 6,3 ms. Lorsqu'on évalue l'IC bilatéral à 90 % pour les variations moyennes de QTcF appariées dans le temps par rapport au placebo, les limites supérieures des deux groupes darunavir/ritonavir n'ont jamais franchi la barre des 10 ms. Dans le contexte de cet essai, l'association darunavir/ritonavir ne semblait pas allonger l'intervalle QTc.

Cobicistat : Les effets du cobicistat sur l'électrocardiogramme ont été établis lors d'une étude portant sur 48 sujets sains. Le cobicistat n'a pas allongé l'intervalle QTcF à des doses de 250 mg et 400 mg, donnant respectivement des expositions 2 à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique recommandée. Un modeste allongement de l'intervalle PR (+ 9,6 ms) a été observé autour de la C_{max} , soit 3 à 5 heures après l'administration de 250 mg de cobicistat. Cette différence n'était pas considérée comme cliniquement significative.

Dans une étude menée auprès de 35 sujets sains, les échocardiogrammes réalisés au départ et après avoir reçu 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant au moins 15 jours n'ont révélé aucun changement significatif sur le plan clinique de la fonction ventriculaire gauche.

Emtricitabine : On ignore l'effet de la FTC sur l'intervalle QT.

Ténofovir alafénamide : Au cours d'une étude approfondie sur les intervalles QT/QTc chez 48 sujets en bonne santé, le TAF à la dose thérapeutique ou à une dose suprathérapeutique environ 5 fois supérieure à la dose thérapeutique recommandée n'a pas modifié les intervalles QT/QTc et n'a pas allongé l'intervalle PR.

Effets sur la créatinine sérique

L'effet du cobicistat sur la créatinine sérique a fait l'objet d'une étude de phase I menée auprès de sujets dont la fonction rénale était normale ($DFGe \geq 80$ mL/min, $n = 12$) ou dont l'insuffisance rénale était légère à modérée ($DFGe 50$ à 79 mL/min, $n = 18$). Une variation statistiquement significative par rapport au départ du débit de filtration glomérulaire estimé ($DFGe$), calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault, a été observée après 7 jours de traitement par le cobicistat à 150 mg chez les sujets dont la fonction rénale était normale ($9,9 \pm 13,1$ mL/min) et chez ceux dont l'insuffisance rénale était légère à modérée ($11,9 \pm 7,0$ mL/min).

Une augmentation du taux de créatinine sérique causée par l'effet inhibiteur du cobicistat ne dépasse généralement pas 0,4 mg par dL par rapport au départ.

Ces baisses du DFGe, calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault, étaient réversibles après l'arrêt du traitement par le cobicistat. Le débit réel de filtration glomérulaire, déterminé en fonction de la clairance du médicament test, l'iohexol, n'a pas été modifié par rapport au départ après le traitement par le cobicistat chez les sujets dont la fonction rénale était normale ni chez ceux dont l'insuffisance rénale était légère à modérée, ce qui indique que le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine ce qui se traduit par une réduction du DFGe calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault, sans avoir d'effet sur le débit réel de filtration glomérulaire.

Activité antivirale in vitro

Darunavir : Le DRV montre une activité contre les souches de laboratoire et les isolats cliniques de VIH-1 et les souches de laboratoire de VIH-2 dans les lignées de cellules T fortement infectées, les cellules mononucléaires du sang périphérique humain et les monocytes/macrophages humains avec des valeurs de CE₅₀ médiane allant de 1,2 à 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/mL). Le darunavir présente une activité antivirale *in vitro* contre une large gamme d'isolats primaires du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O du VIH-1 avec des CE₅₀ allant de < 0,1 à 4,3 nM.

Ces CE₅₀ sont nettement inférieures aux concentrations de toxicité cellulaire à 50 % situées entre 87 µM et > 100 µM. La CE₅₀ du darunavir augmente d'un facteur médian de 5,4 en présence du sérum humain.

Le darunavir a présenté une activité antivirale synergique quand il a été étudié en association avec les IP ritonavir, nelfinavir ou amprénavir, et une activité antivirale additive quand il a été étudié en association avec les IP indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir ou tipranavir, ainsi qu'avec les inhibiteurs nucléosidiques (nucléotidiques) de la transcriptase inverse (IN(t)TI) zidovudine, lamivudine, zalcitabine, didanosine, stavudine, abacavir, emtricitabine ou ténofovir, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) névirapine, delavirdine, étravirine ou éfavirenz et l'inhibiteur de fusion enfuvirtide. Aucun antagonisme n'a été observé *in vitro* entre le darunavir et ces différents antirétroviraux.

Cobicistat : Le COBI n'a pas d'activité antivirale détectable contre le VIH-1, le VHB ou le VHC et n'antagonise pas les effets antiviraux du darunavir.

Emtricitabine : L'activité antivirale de la FTC contre les souches de laboratoire et les isolats cliniques de VIH1 a été évaluée dans des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée de cellules MAGI-CCR5 et dans des cellules mononucléées de sang périphérique (PBMC). Les valeurs de la CE₅₀ pour la FTC étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. La FTC a affiché en culture cellulaire une activité antivirale contre les clades A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de la CE₅₀ comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a présenté une activité spécifique aux souches contre le VIH-2 (valeurs de la CE₅₀ comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

On a observé des effets additifs à synergiques dans le cadre d'études portant sur l'association médicamenteuse de FTC et d'INTI (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine), d'INNTI (delavirdine, éfavirenz, névirapine et rilpivirine), d'IP (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir) et d'elvitégravir, inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase. Aucun antagonisme n'a été observé pour ces associations.

Ténofovir alafénamide : L'activité antivirale du TAF contre les souches d'isolats cliniques et d'isolats de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes, les PBMC, les monocytes et macrophages primaires et les lymphocytes T CD4+. Les valeurs de la CE₅₀ pour le TAF se situaient entre 2,0 et 14,7 nM. Le TAF a affiché une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la CE₅₀ comprises entre 0,10 et

12,0 nM), et une activité spécifique aux souches contre le VIH-2 (valeurs de la CE₅₀ comprises entre 0,91 et 2,63 nM). Dans l'ensemble, le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale puissante contre les groupes/sous-types de VIH-1 évalués.

Lors d'une étude sur le TAF avec un vaste groupe représentatif des principales classes d'agents anti-VIH approuvés (INTI, INNTI, ITBI et IP), on a observé des effets additifs à synergiques. Aucun antagonisme n'a été observé pour ces associations.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Absorption et biodisponibilité

La biodisponibilité absolue d'une dose unique de 600 mg de DRV administré seul était d'environ 37 % et augmentait jusqu'à atteindre près de 82 % en présence de ritonavir. La biodisponibilité absolue de la capsule de FTC à 200 mg était de 93 %. Tous les composants ont été rapidement absorbés après administration orale de SYMTUZA® à des sujets sains. Les concentrations plasmatiques maximales de DRV, de COBI, de FTC et de TAF ont été atteintes respectivement 4,00 h, 4,00 h, 2,00 h et 1 h 30 après l'administration.

Distribution

Darunavir : Environ 95 % du DRV est lié aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP) plasmatique.

Cobicistat : Le COBI se lie à 97-98 % aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen des concentrations du médicament dans le plasma et dans le sang était d'environ 2.

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

Ténofovir alafénamide : La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration dans la fourchette de 0,01 à 25 mcg/mL. La liaison *ex vivo* du TAF aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons prélevés au cours des études cliniques était d'environ 80 %

Métabolisme

Darunavir : Les expériences *in vitro* réalisées avec des microsomes du foie humain indiquent que le darunavir subit principalement une métabolisation oxydative. Le darunavir est largement métabolisé par le système CYP hépatique, et presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A4. Un essai réalisé avec du darunavir radiomarqué au ¹⁴C chez des volontaires sains a montré que la majorité de la radioactivité trouvée dans le plasma après une seule dose de darunavir/ritonavir à 400/100 mg provenait du médicament mère. On a identifié au moins trois métabolites oxydatifs du darunavir chez l'être humain; tous ont montré une activité contre le VIH de type sauvage au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir.

Cobicistat : Le cobicistat est métabolisé par l'oxydation médiée par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et n'est pas métabolisé par glucuronidation. Après l'administration orale de cobicistat radiomarqué au ¹⁴C, 99 % de la radioactivité circulant dans le plasma étaient du cobicistat inchangé. On observe de faibles taux de métabolites dans l'urine et dans les selles, ce qui ne contribue pas à l'activité inhibitrice du cobicistat sur le CYP3A.

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

Ténofovir alafénamide : Le métabolisme est une voie d'élimination majeure du TAF chez l'être humain, représentant > 80 % de la dose administrée par voie orale. Les études *in vitro* ont montré que le TAF est métabolisé en ténofovir (principal métabolite) par la cathepsine A dans les cellules mononucléées de sang périphérique (PBMC [y compris les lymphocytes et les autres cellules cibles du VIH]) et les macrophages, et par la carboxylestérase1 dans les hépatocytes. Le ténofovir alafénamide est un substrat des protéines de transport Pgp et BCRP; il est très peu métabolisé par le CYP3A4. L'exposition au ténofovir alafénamide est restée identique à la suite de l'administration concomitante d'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A.

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

In vitro, le TAF n'est pas métabolisé par les enzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. Le ténofovir alafénamide est un faible inhibiteur du CYP3A *in vitro*. Il n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

Élimination

Darunavir : Après l'administration d'une dose radiomarquée au ¹⁴C de darunavir/ritonavir à 400/100 mg, on a trouvé environ 79,5 % et 13,9 % de la dose administrée dans les fèces et dans l'urine, respectivement. Environ 41,2 % et 7,7 % de la dose administrée se sont trouvés sous forme de darunavir inchangé dans les fèces et l'urine, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale du darunavir était de 11 h environ quand il était combiné au cobicistat. La clairance du darunavir intraveineux utilisé seul (à raison de 150 mg) et en association avec le ritonavir à faible dose était de 32,8 L/h et 5,9 L/h, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale du DRV est d'environ 6 heures après l'administration de SYMTUZA®.

Cobicistat : Après l'administration par voie orale de cobicistat radiomarqué au ¹⁴C, on a trouvé, respectivement dans les selles et dans l'urine, 86 % et 8,2 % de la dose administrée. La demi-vie d'élimination terminale médiane du cobicistat est d'environ 3 à 4 heures après l'administration de SYMTUZA®.

Emtricitabine : L'élimination de la FTC et du TAF s'effectue principalement par les reins, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après l'administration de SYMTUZA®, la demi-vie d'élimination de la FTC est d'environ 17 heures.

Ténofovir alafénamide : Le TAF est principalement éliminé après avoir été métabolisé en ténofovir. La demi-vie d'élimination terminale du TAF est d'environ 0,3 heure après l'administration de SYMTUZA®. Le ténofovir est éliminé de l'organisme dans les selles et dans l'urine, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Les demi-vies plasmatiques médianes respectives du ténofovir alafénamide et du ténofovir sont de 0,51 heure et de 32,37 heures. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure; moins de 1 % de la dose est excrétée dans l'urine. La demi-vie d'élimination du ténofovir diphosphate, métabolite pharmacologiquement actif, est de 150 à 180 heures dans les PBMC.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Aucune étude évaluant la pharmacocinétique de SYMTUZA® n'a été réalisée chez les enfants. Toutefois, selon les données pharmacocinétiques disponibles pour les différents composants de SYMTUZA®, les doses de 800 mg de darunavir, de 150 mg de cobicistat, de 200 mg d'emtricitabine et de 10 mg de ténofovir alafénamide entraînent des expositions similaires chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, et chez les adultes.

Darunavir : Une dose de 800 mg administrée une fois par jour à des patients pédiatriques pesant au moins 40 kg a entraîné une exposition au darunavir qui était comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu la même dose.

Cobicistat : Les expositions au cobicistat à 150 mg, obtenues chez des enfants âgés de 12 à moins de 18 ans, étaient semblables aux expositions obtenues chez des adultes n'ayant jamais reçu de traitement.

Emtricitabine et ténofovir alafénamide : Les expositions à la FTC à 200 mg et au TAF à 10 mg, obtenues chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans, étaient semblables aux expositions obtenues chez des adultes n'ayant jamais reçu de traitement.

- **Personnes âgées** : Une analyse pharmacocinétique de population a montré que les paramètres pharmacocinétiques du darunavir (administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose) ne varient pas considérablement dans le groupe d'âge (18 à 75 ans) évalué chez les patients infectés par le VIH (n = 12, ≥ 65 ans) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'âge n'a été identifiée pour le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide.

- **Sexe** : *Darunavir* : Les analyses pharmacocinétiques de population montrent une exposition au darunavir (administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose) légèrement plus importante (16,8 %) chez les femmes infectées par le VIH (n = 68) comparativement aux hommes. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Cobicistat : Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée au sexe n'a été identifiée pour le cobicistat.

Emtricitabine : Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les hommes et les femmes pour l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide : Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les hommes et les femmes pour le ténofovir alafénamide.

- **Femmes enceintes et femmes qui allaitent** : Le darunavir/cobicistat (administré sous forme d'association à dose fixe [comprimés PREZCOBIX®]) en association avec un traitement de base a été évalué au cours d'un essai clinique mené chez 7 femmes enceintes qui étaient traitées par PREZCOBIX® avant leur participation à l'essai et qui étaient d'accord pour continuer leur traitement par PREZCOBIX® tout au long de l'étude. La période d'étude comprenait les second et troisième trimestres de la grossesse ainsi que les 12 semaines qui suivaient l'accouchement. Six femmes ont participé à l'essai au complet. L'une d'entre elles a présenté un échec virologique avec un taux d'ARN du VIH-1 > 1 000 copies/mL à partir de la visite du troisième trimestre de grossesse et tout au long de la période post-partum. Les cinq autres femmes ont maintenu une réponse virologique avec un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL tout au

long de la période d'étude. Il n'existe aucune donnée clinique sur la réponse virologique lorsqu'un traitement par PREZCOBIX® est instauré pendant la grossesse.

L'exposition au darunavir total potentialisé par le cobicistat après la prise de PREZCOBIX® dans le cadre d'une thérapie antirétrovirale était significativement plus faible au cours des second et troisième trimestres de grossesse par comparaison aux 6 à 12 semaines de la période post-partum. La diminution des paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et ASC_{24h}) du darunavir non lié (c.-à-d. de la fraction active) au cours de la grossesse par comparaison à la période post-partum était moins prononcée que pour le darunavir total.

Chez les femmes sous PREZCOBIX® durant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs intra-individuelles moyennes de la C_{max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{min} du darunavir total étaient respectivement 49 %, 56 % et 92 % plus faibles que les valeurs observées durant la période post-partum; au cours du troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C_{max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{min} du darunavir total étaient respectivement 37 %, 50 % et 89 % plus faibles que les valeurs observées durant la période post-partum.

L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. On ignore si le darunavir, le cobicistat, le ténofovir alafénamide ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont démontré que le darunavir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait.

- **Origine ethnique : Darunavir :** L'analyse pharmacocinétique de population portant sur le darunavir (administré en concomitance avec du ritonavir à faible dose) chez les patients infectés par le VIH a indiqué que l'origine ethnique n'a pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir.

Cobicistat : Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'origine ethnique n'a été identifiée pour le cobicistat.

Emtricitabine : Aucune différence pharmacocinétique liée à l'origine ethnique n'a été identifiée après l'administration d'EMTRIVA.

Ténofovir alafénamide : Selon l'analyse pharmacocinétique de population portant sur le ténofovir alafénamide chez des patients infectés par le VIH-1, l'origine ethnique n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au ténofovir alafénamide.

- **Insuffisance hépatique :** Les paramètres pharmacocinétiques de SYMTUZA® n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Nous disposons toutefois de données pour les composants de SYMTUZA®.

Darunavir : Dans une étude à doses multiples associant DRV et ritonavir (600/100 mg) deux fois par jour, il a été démontré qu'à l'état d'équilibre les paramètres pharmacocinétiques du darunavir chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh, n = 8) ou modérée (classe B de Child-Pugh, n = 8) étaient comparables à ceux des sujets sains. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'a pas été étudié (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Cobicistat : Le cobicistat est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Les paramètres pharmacocinétiques du cobicistat ont été étudiés chez des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (classe B de

Child-Pugh). Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du cobicistat chez des sujets présentant une insuffisance rénale modérée et des sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur les paramètres pharmacocinétiques du cobicistat n'a pas été étudié.

Emtricitabine : Les paramètres pharmacocinétiques de la FTC n'ont pas été étudiés chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique; toutefois, la FTC n'est pas fortement métabolisée par les enzymes hépatiques. L'effet de l'insuffisance hépatique devrait alors être limité.

Ténofovir alafénamide : On n'a pas observé de changements cliniquement pertinents dans les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide ou de son métabolite (ténofovir) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée; aucun ajustement posologique du TAF n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide n'a pas été étudié.

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

Lors des essais cliniques, on n'a pas obtenu de données pharmacocinétiques suffisantes pour déterminer l'effet d'une co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C sur les paramètres pharmacocinétiques de SYMTUZA®.

Darunavir : Selon l'analyse primaire des données à 48 semaines des études TMC114-C211 et TMC114-C214 réalisées auprès de patients infectés par le VIH-1 et prenant le DRV/rtv, le statut de co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C n'avait pas d'effet apparent sur l'exposition au darunavir.

Cobicistat : Lors des essais cliniques, on n'a pas obtenu de données pharmacocinétiques suffisantes pour déterminer l'effet d'une co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C sur la pharmacocinétique du cobicistat.

Emtricitabine et ténofovir alafénamide : Les paramètres pharmacocinétiques de la FTC et du TAF n'ont pas été entièrement étudiés chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C.

- **Insuffisance rénale** : Les paramètres pharmacocinétiques de SYMTUZA® n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Nous disposons toutefois de données pour les composants de SYMTUZA®.

Darunavir : Les résultats d'une étude de bilan massique avec une dose radiomarquée au ¹⁴C de darunavir/ritonavir ont montré qu'environ 7,7 % de la dose de darunavir administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Comme le darunavir se lie fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Bien que le darunavir n'ait pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que les paramètres pharmacocinétiques du darunavir n'étaient pas modifiés de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée infectés par le VIH (CICr entre 30 et 60 mL/min, n = 20) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#)).

Cobicistat : Une étude des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat a été réalisée chez des sujets non infectés par le VIH-1 et atteints d'une insuffisance rénale sévère

(clairance de la créatinine estimée en deçà de 30 mL/min). Aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains, ce qui est cohérent avec la faible clairance rénale du cobicistat.

Emtricitabine : L'exposition systémique moyenne à la FTC était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($DFGe_{CG} < 30$ mL/min) que chez les sujets dont la fonction rénale était normale.

Ténofovir alafénamide : On n'a observé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative en ce qui concerne le TAF ou le ténofovir entre les sujets sains et les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ($DFGe_{CG} < 30$ mL/min) dans les études portant sur le TAF. Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur le TAF chez les patients dont le $DFGe_{CG} < 15$ mL/min.

On a évalué l'innocuité, la réponse virologique et la réponse immunologique de DESCOVY chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFGe$ de 30 à 69 mL/min, calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault). Cette évaluation a été faite à la suite de l'administration d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide en concomitance avec l'élvitégravir et le cobicistat en tant qu'association à doses fixes (sous forme de comprimés GENVOYA) dans le cadre d'un essai ouvert, l'étude 112. Le profil d'innocuité de DESCOVY chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée était semblable aux données sur l'innocuité provenant de patients dont la fonction rénale était normale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver SYMTUZA® dans l'emballage d'origine avec le sachet déshydratant à l'intérieur du flacon, afin de protéger les comprimés de l'humidité. Garder le flacon hermétiquement fermé. Conserver entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

SYMTUZA® est un comprimé d'association à doses fixes qui contient :

- 867 mg d'éthanolate de darunavir (équivalent à 800 mg de darunavir libre),
- 288,5 mg de cobicistat sur le dioxyde de silicium (équivalent à 150 mg de cobicistat libre),
- 200 mg d'emtricitabine et
- 11,2 mg de fumarate de ténofovir alafénamide (équivalent à 10 mg de ténofovir alafénamide libre)

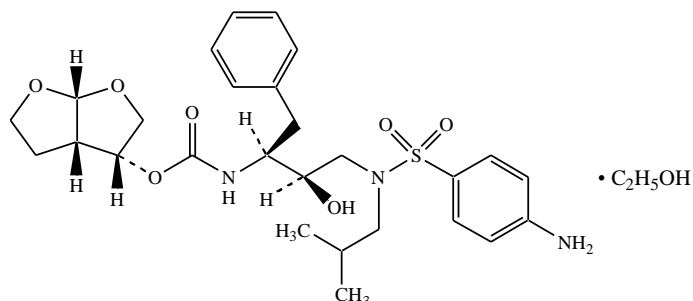
Dénomination commune : Éthanolate de darunavir (DRV)

Nom chimique : Éthanolate [(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminophényl)sulfonyl](2-méthylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phénylméthyl)propyl]-acide carbamique (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl ester

Formule moléculaire : C₂₇H₃₇N₃O₇S.C₂H₅OH

Masse moléculaire : 593,73 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description physique : L'éthanolate de darunavir est une poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité : La solubilité du darunavir (ou de l'éthanolate de darunavir) dans l'eau est d'environ 0,015 mg/mL à 20 °C.

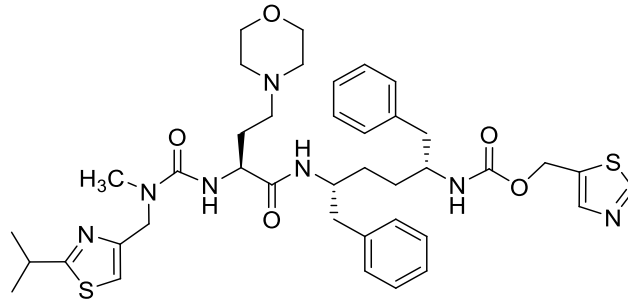
Dénomination commune : Cobicistat (COBI)

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

Formule moléculaire : C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

Masse moléculaire : 776,0 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description physique : Le cobicistat est un solide de couleur blanche à jaunâtre. Le cobicistat est adsorbé sur le dioxyde de silicium.

Solubilité : La solubilité du cobicistat est approximativement de 0,1 mg/mL dans l'eau à 20 °C.

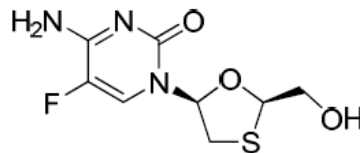
Dénomination commune : Emtricitabine (FTC)

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

Formule moléculaire : C₈H₁₀FN₃O₃S

Masse moléculaire : 247,24 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description physique : L'emtricitabine est une poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité : La solubilité de l'emtricitabine est approximativement de 112 mg/mL dans l'eau à 25 °C.

Dénomination commune : Hémifumarate de ténofovir alafénamide (TAF)

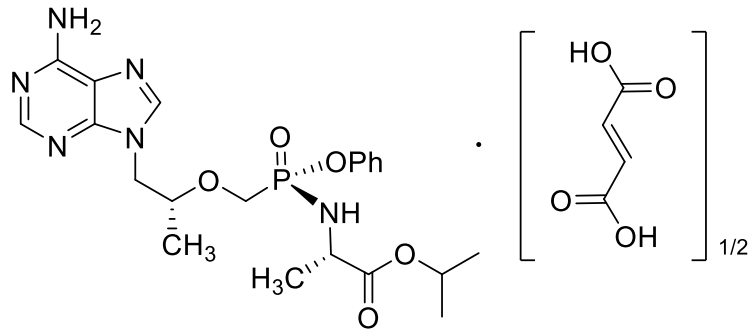
Fumarate de ténofovir alafénamide (USAN)

Nom chimique : Propan-2-yl N-[(S)-{[(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl]oxy)méthyl}(phénoxy)phosphoryl]-L alaninate, (2E)-but-2-enedioate (2:1)

Formule moléculaire : C₂₁H₂₉O₅N₆P•1/2(C₄H₄O₄)

Masse moléculaire : 534,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description physique : Le fumarate de ténofovir alafénamide est une poudre blanche à blanc cassé ou brun clair.

Solubilité : La solubilité du TAF dans l'eau, à un pH de 8,0 (tampon de phosphate de 50 mM) à 20 °C est de 4,86 mg/mL.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Généralités

L'effet antirétroviral de SYMTUZA[®] est dû au darunavir, à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide. L'activité du cobicistat administré comme agent de potentialisation pharmacocinétique du darunavir a été démontrée dans le cadre d'études pharmacocinétiques. La biodisponibilité du darunavir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés comme composants de SYMTUZA[®] est la même que celle de ces agents administrés séparément ou dans d'autres produits d'association (voir [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

14.1 Études cliniques par indication

Indication 1

Efficacité chez les patients adultes

L'efficacité de SYMTUZA[®] administré une fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 repose sur l'efficacité établie des constituants (voir les renseignements thérapeutiques pour les associations à doses fixes de darunavir/cobicistat et d'emtricitabine/ténofovir alafénamide pour plus de détails), et elle est confirmée par l'analyse des données à 24 et à 48 semaines de l'étude GS-US-299-0102, soit une étude comparative de phase II, randomisée et à double insu.

Dans le cadre de l'étude GS-US-299-0102, des patients qui n'avaient jamais reçu de traitement ont été randomisés pour recevoir SYMTUZA[®] (n = 103) ou l'association à doses fixes de darunavir potentialisé par le cobicistat (sous forme d'agents individuels) plus l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) (n = 50) une fois par jour. Au moment de la sélection, le test génotypique des patients infectés par le VIH-1 qui étaient admissibles à cet essai a indiqué un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 $\geq 5\ 000$ copies/mL et

une numération des cellules CD4+ > 50 cellules/µL. La réponse virologique était définie comme une charge virale plasmatique confirmée de l'ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/mL.

L'âge médian des 153 patients était de 33 ans (intervalle de 18 à 68); 92,8 % étaient des hommes, 60,1 % étaient blancs et 34,6 % noirs, 2 % étaient asiatiques et 1,3 % était des autochtones d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 au départ était de 4,68 log₁₀ copies/mL, et la numération médiane de cellules CD4+ au départ était de 384 × 10⁶ cellules/L (intervalle : 7 × 10⁶ cellules/L à 1 463 × 10⁶ cellules/L).

Le tableau ci-dessous présente les données sur l'efficacité provenant des analyses à 24 et à 48 semaines de l'essai GS-US-299-0102 :

Tableau 8 : Résultats virologiques de l'essai GS-US-299-0102 à la semaine 24 et à la semaine 48^a

| | Semaine 24 | | Semaine 48 | |
|---|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| | SYMTUZA [®] (n = 103) | D+C+F/TDF (n = 50) | SYMTUZA [®] (n = 103) | D+C+F/TDF (n = 50) |
| Réponse virologique (analyse instantanée) | | | | |
| % (N) | | | | |
| ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^b | 75 % (77) | 74 % (37) | 77 % (79) | 84 % (42) |
| <i>Différence entre les traitements (IC à 95 %)^c</i> | 3,3 % (-11,4 % à 18,1 %) | | -6,2 % (-19,9 % à 7,4 %) | |
| ARN du VIH-1 < 50 copies/mL – PP ^d | 85 % (77) | 79 % (37) | 93 % (79) | 91 % (42) |
| <i>Différence entre les traitements (IC à 95 %)^c</i> | 8,3 % (-5,3 % à 22 %) | | 2,4 % (-8,8 % à 13,7 %) | |
| Échec virologique | 20 % (21) | 24 % (12) | 16 % (16) | 12 % (6) |
| ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL | 14 % (14) | 22 % (11) | 7 % (7) | 8 % (4) |
| Arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons, dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible ≥ 50 copies/mL ^e | 7 % (7) | 2 % (1) | 9 % (9) | 4 % (2) |
| Aucune donnée virologique | 5 % (5) | 2 % (1) | 8 % (8) | 4 % (2) |
| Arrêt du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^f | 1 % (1) | 0 | 1 % (1) | 2 % (1) |
| Arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons, dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e | 4 % (4) | 2 % (1) | 7 % (7) | 2 % (1) |
| Variation moyenne de la numération des cellules CD4+ par rapport au départ | 186 | 139 | 231 | 212 |

SYMTUZA[®] = association à doses fixes de darunavir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide

D+C+F/TDF = association à doses fixes de darunavir potentialisé par le cobicistat plus emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil

^a La fourchette de la semaine 24 était située entre les jours 140 et 195 (inclusivement), et la fourchette de la semaine 48 entre les jours 294 et 377 (inclusivement).

^b L'analyse primaire de l'efficacité comprenait la série complète d'analyses regroupant tous les sujets qui (1) avaient été randomisés dans l'étude et (2) avaient reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

^c Différence entre les traitements (SYMTUZA[®] moins D+C+F/TDF) et IC à 95 % reposant sur l'ARN du VIH-1 au départ et les proportions de Mantel-Haenszel ajustées en fonction des catégories raciales.

- ^d L'analyse selon le protocole (PP) comprenait par définition tous les sujets qui (1) avaient été randomisés dans l'étude, (2) avaient reçu au moins une dose de médicament à l'étude et (3) n'avaient commis aucune violation majeure du protocole (p. ex. avoir un taux d'adhésion au traitement à l'étude jusqu'à la visite de la semaine 48 inférieur au 2,5^e percentile, ou abandon pour des raisons autres qu'un manque d'efficacité sans données à la semaine 48).
- ^e Comprenait les patients ayant abandonné le traitement pour des raisons autres qu'un EI, le décès, ou un manque ou une perte d'efficacité (p. ex. ont retiré leur consentement, ont été perdus au suivi).
- ^f Comprenait les patients ayant abandonné le traitement en raison d'événements indésirables ou de décès à n'importe quel moment de la fourchette de temps à partir du jour 1, si aucune donnée relative à la réponse virologique au traitement n'avait été obtenue pour la fourchette de temps spécifiée.

Efficacité chez les patients pédiatriques

Aucune étude évaluant l'efficacité de SYMTUZA[®] n'a été réalisée chez les patients pédiatriques.

Toutefois, l'utilisation de SYMTUZA[®] chez les patients adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg est confirmée par deux études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 : TMC114 C230 et GS-US-292-0106. (Pour obtenir plus de détails, consulter les renseignements thérapeutiques de PREZISTA[®] et DESCOVY).

Efficacité, innocuité et pharmacocinétique chez les adolescents

L'essai TMC114-C230 était un essai de phase II en mode ouvert, visant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du darunavir en association avec le ritonavir à faible dose chez 12 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, qui étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, qui pesaient au moins 40 kg et qui n'avaient jamais reçu de traitement auparavant. Ces patients ont reçu le darunavir/ritonavir à 800/100 mg une fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. La réponse virologique était définie comme une baisse de la charge virale d'ARN du VIH-1 dans le plasma d'au moins 1,0 log₁₀ par rapport au départ. L'âge médian des patients était de 14,4 ans (intervalle : 12,6 à 17,3); 66,7 % des sujets étaient de sexe féminin, 58,3 % étaient blancs et 41,7 % noirs. Au départ, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,92 log₁₀ copies/mL, la numération médiane des cellules CD4+ de 282 × 10⁶ cellules/L (intervalle : 204 à 515 × 10⁶ cellules/L) et le % médian de cellules CD4+ était de 18,3 % (intervalle : 12,1 à 40,8 %). Dans l'ensemble, 41,7 % des sujets avaient au départ un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 100 000 copies/mL.

Le tableau ci-dessous présente les résultats virologiques de l'étude TMC114-C230 à la semaine 48.

Tableau 9 : Résultats virologiques de l'essai TMC114-C230 à la semaine 48 (algorithme du DAPRV)

| | Darunavir/ritonavir (n = 12) |
|--|---------------------------------|
| Diminution ≥ 1,0 log ₁₀ de la charge virale plasmatique par rapport au départ | 100 % |
| ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^a | 83,3 % (10) |
| Variation moyenne de la numération des cellules CD4+ par rapport au départ ^b | 221 |

^a Imputations selon l'algorithme du DAPRV.

^b Les sujets n'ayant pas terminé l'étude ont été pris en compte comme des échecs : les patients qui ont abandonné prématurément sont imputés avec une variation égale à 0.

L'étude GS-US-292-0106 a été menée en mode ouvert pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Lors de cette étude, des adolescents infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités ont reçu les médicaments suivants : l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous forme de comprimés d'association à doses fixes (GENVOYA). Vingt-trois patients ont été traités par GENVOYA pendant 24 semaines; leur âge moyen était de 14 ans (intervalle : 12 à 17), 52 % des sujets étaient de sexe masculin, 17 % étaient asiatiques et 83 % étaient noirs. Au départ, le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,8 log₁₀ copies/mL, le nombre médian de cellules CD4+ était de 456 cellules/mm³ (intervalle : 104 à 748), et le % médian de cellules CD4+ était de 23 % (intervalle : 7 % à 41 %). Dans l'ensemble, 35 % des sujets avaient au départ un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL.

À la semaine 24, sur 23 patients ayant fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité, 91 % ont obtenu un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, ce qui est comparable aux taux de réponse obtenus lors des essais menés auprès d'adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement. L'augmentation moyenne de la numération de cellules CD4+ à la semaine 24 était de 212 cellules par mm³. Deux patients ont présenté un échec virologique à la semaine 24; aucun des deux ne présentait des signes de résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide.

L'innocuité a été évaluée chez 50 patients à la semaine 24 (ces patients avaient reçu l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide [10 mg] avec l'élvitégravir + le cobicistat sous forme de comprimé d'association à doses fixes [GENVOYA] pendant 24 semaines). La DMO déterminée par DEXA a été évaluée chez 47 patients pour la colonne vertébrale et chez 45 patients pour le corps entier moins la tête. Entre le début et la semaine 24, la DMO moyenne (É-T) avait augmenté de +1,6 % (3,9 %) dans la colonne lombaire et de + 0,6 % (2,5 %) dans le corps entier moins la tête. Seuls les patients qui avaient un score Z de la DMO ajusté selon la taille et l'âge au départ et à la semaine 24 ont été évalués. Lors du traitement, 4 patients ont présenté une aggravation de l'état clinique (selon le score Z de la DMO ajusté en fonction de la taille et de l'âge) dans la colonne vertébrale (39 sur 47 patients évalués) ou dans le corps entier moins la tête (37 sur 45 patients évalués) entre le début de l'étude et la semaine 24; il était impossible d'exclure un lien avec GENVOYA. Toutefois, chez deux de ces patients, des améliorations subséquentes de la DMO ont été observées à la semaine 48.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée de phase I, randomisée, ouverte et à dose unique, a été menée chez 94 hommes et femmes non à jeun, ayant pris un déjeuner standard. Lors de cette étude, on a évalué la bioéquivalence du darunavir à 800 mg, de l'emtricitabine à 200 mg et du ténofovir alafénamide à 10 mg, en présence de cobicistat à 150 mg, administrés sous forme de comprimés SYMTUZA[®] (comprimé d'association à doses fixes de 800/150/200/10 mg de darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide) ou de comprimés d'agents distincts PREZISTA[®] (800 mg de darunavir), DESCOVY (association à doses fixes de 200/10 mg d'emtricitabine/ténofovir alafénamide) et TYBOST (150 mg de cobicistat). Les séances de traitement étaient séparées par une période de sevrage d'au moins 7 jours.

Les résultats indiquent que SYMTUZA[®] est bioéquivalent à l'administration concomitante d'agents distincts PREZISTA[®], DESCOVY et TYBOST. Les résultats sommaires sont présentés au Tableau 10.

Tableau 10 : Résumé des résultats pharmacocinétiques pour les composants individuels après l'administration d'une dose unique de SYMTUZA® (800/150/200/10 mg de darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide) et d'agents distincts PREZISTA® (800 mg de darunavir), DESCOVY (200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide) et TYBOST (150 mg de cobicistat) chez des patients nourris

**D'après des données mesurées
Moyenne géométrique selon la méthode des moindres carrés**

Moyenne arithmétique (CV %)

| Darunavir (800 mg) | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) (Intervalle de confiance à 90 %) |
| ASC _{dern} (ng.h/mL) | 82 994 87 200 (31,4 %) | 79 703 84 406 (34,9 %) | 104,84 (100,87 – 108,97) |
| ASC _∞ (ng.h/mL) | 82 883 87 280 (32,2 %) | 80 569 85 210 (34,7 %) | 103,74 (90,30 – 102,07) |
| C _{max} (ng/mL) | 6 886 7 042 (21,0 %) | 6 483 6 620 (21,6 %) | 106,73 (103,50 – 110,06) |
| T _{max} ³ (h) | 4,00 (1,5 – 8,00) | 4,00 (2,00 – 12,00) | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 5,9 (35,2 %) | 6,2 (42,9 %) | |
| Cobicistat (150 mg) | | | |
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) (Intervalle de confiance à 90 %) |
| ASC _{dern} (ng.h/mL) | 6 238 6 681 (37,2) | 6 352 6 763 (36,0) | 98,77 (95,14 – 102,52) |
| ASC _∞ (ng.h/mL) | 6 336 6 785 (37,1) | 6 452 6 868 (35,8) | 98,76 (95,15 – 102,52) |
| C _{max} (ng/mL) | 859 894 (28,5) | 856 881 (23,5) | 100,69 (96,80 – 104,73) |
| T _{max} ³ (h) | 4,00 (1,50 – 6,00) | 4,00 (1,50 – 5,05) | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 3,7 (18,7) | 3,7 (20,1) | |

| Emtricitabine (200 mg) | | | |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) (Intervalle de confiance à 90 %) |
| ASC _{dern} (ng.h/mL) | 11 552 11 722 (16,7 %) | 11 597 11 746 (15,9 %) | 100,04 (98,46 – 101,66) |
| ASC _∞ (ng.h/mL) | 11 706 11 882 (16,9 %) | 11 769 11 927 (16,2 %) | 100,13 (98,36 – 101,93) |
| C _{max} (ng/mL) | 1 984 2 041 (23,5 %) | 2 003 2 053 (22,8 %) | 99,32 (95,61 – 103,17) |
| T _{max} ³ (h) | 2,00 (0,60 – 5,00) | 2,00 (0,50 – 5,00) | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 16,5 19,7 | 17,0 (19,8 %) | |
| Ténofovir alafénamide (10 mg) | | | |
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) (Intervalle de confiance à 90 %) |
| ASC _{dern} (ng.h/mL) | 116 123 (34,2 %) | 122 132 (43,9 %) | 96,59 (91,72 – 101,73) |
| ASC _∞ (ng.h/mL) | 121 127 (31,1 %) | 130 141 (42,5 %) | 95,42 (90,62 – 100,48) |
| C _{max} (ng/mL) | 98,1 110 (49,0 %) | 102 120 (61,7 %) | 96,87 (88,95 – 105,50) |
| T _{max} ³ (h) | 1,50 (0,25 – 3,50) | 1,01 (0,25 – 4,00) | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 0,3 (37,3 %) | 0,3 (37,9 %) | |

¹ SYMTUZA® (comprimé d'association à doses fixes de 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine, 10 mg de ténofovir alafénamide).

² PREZISTA® (800 mg de darunavir), DESCOVY (association à doses fixes de 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide) et TYBOST (150 mg de cobicistat).

³ Médiane arithmétique exprimée (intervalle) seulement.

⁴ Moyenne arithmétique exprimée (CV %) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Résistance *in vitro*

Darunavir : La sélection *in vitro* du virus résistant au darunavir provenant du génotype sauvage du VIH-1 a été longue (plus de 2 ans). Les virus choisis ne pouvaient pas se développer en présence des concentrations de darunavir supérieures à 220 nM. Les virus choisis dans ces conditions et présentant une sensibilité réduite au darunavir (entre 23 et 50 fois) renfermaient deux à quatre mutations d'acides aminés dans le gène de la protéase. La baisse de susceptibilité au darunavir des virus émergents observée lors des expériences de sélection ne pouvait être expliquée par les mutations contre cette protéase.

La sélection *in vitro* de VIH-1 résistant au darunavir (intervalle [FC] : de 53 à 641 fois le changement des valeurs de CE₅₀) provenant de neuf souches de VIH-1 renfermant des mutations associées à la résistance (MAR) à de multiples IP a entraîné l'apparition d'un total de 22 mutations dans la protéase, parmi lesquelles on trouvait L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V et I84V dans plus de 50 % des neuf isolats résistants au darunavir. Un minimum de huit de ces mutations *in vitro* sélectionnées, dont au moins deux étaient déjà présentes dans la protéase avant la sélection, étaient nécessaires dans la protéase du VIH-1 pour que le virus devienne résistant (FC > 10) au darunavir.

Dans 1 113 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir, et dans 886 isolats initiaux provenant des patients ayant déjà été traités, seuls les sous-groupes présentant > 10 mutations associées à la résistance aux IP ont indiqué un FC médian > 10 pour le darunavir.

In vivo, les MAR au DRV (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V et L89V) dans la protéase du VIH-1 étaient tirées des données d'essais cliniques réalisés chez des patients ayant déjà reçu des traitements antirétroviraux et qui avaient déjà tous reçu un inhibiteur de la protéase.

Cobicistat : Aucune résistance *in vitro* ne peut être démontrée en raison de son manque d'activité antivirale.

Emtricitabine : Des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite à la FTC ont été choisis dans une culture cellulaire. La sensibilité réduite à la FTC était associée à des mutations M184V/I dans la transcriptase inverse (TI) du VIH-1.

Ténofovir alafénamide : Des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite au TAF ont été choisis dans une culture cellulaire. Des isolats de VIH-1 choisis par le TAF exprimaient une mutation K65R dans la TI du VIH-1; en outre, une mutation K70E a été observée de manière transitoire dans la TI du VIH-1. Les isolats de VIH-1 contenant la mutation K65R ont une sensibilité réduite à l'abacavir, à la FTC, au ténofovir et à la lamivudine. D'après les études de sélection de résistance au médicament réalisées *in vitro* avec le TAF, l'apparition d'une résistance n'a pas augmenté plus de 2,5 fois après 6 mois en culture.

Résistance croisée *in vitro*

Darunavir : Une résistance croisée a été observée parmi différents IP. La diminution de la sensibilité au DRV est < 10 fois pour 90 % des 3 309 isolats cliniques résistants à l'amprénavir, à l'atazanavir, à l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir et/ou au tipranavir, ce qui indique que les virus résistants à la plupart des IP restent sensibles au darunavir.

Une résistance croisée entre le darunavir et les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de fusion, les agonistes du corécepteur CCR5 ou les inhibiteurs de l'intégrase est peu probable étant donné que les cibles virales de ces inhibiteurs sont différentes.

Emtricitabine : Une résistance croisée a été observée parmi différents INTI. Les isolats résistants à la FTC renfermant une mutation M184V/I dans la TI du VIH-1 présentaient une résistance croisée à la lamivudine. Des isolats de VIH-1 contenant la mutation K65R RT, sélectionnés *in vivo* par l'abacavir, la didanosine et le ténofovir, ont présenté une sensibilité réduite à l'inhibition par l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide : Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à la FTC et au ténofovir, mais maintiennent la sensibilité à la zidovudine. Les isolats de VIH-1 présentant une résistance multinucléosidique et porteurs d'une mutation à double insertion T69S ou d'un complexe de mutation Q151M incluant K65R ont présenté une sensibilité réduite au TAF. Les isolats de VIH-1 contenant les mutations K103N ou Y181C associées à la résistance aux INNTI étaient sensibles au TAF. Les isolats de VIH-1 contenant des mutations associées à la résistance aux IP, telles que M46I, I54V, V82F/T et L90M, étaient sensibles au TAF.

Sélection *in vivo* de la résistance virale pendant le traitement par SYMTUZA®

Le profil de résistance de SYMTUZA® est déterminé par le darunavir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide. Le cobicistat ne sélectionne aucune mutation du VIH associée à une résistance en raison de son manque d'activité antivirale.

L'étude comparative de phase II GS-US-299-0102 a été menée chez des patients infectés par le VIH-1 qui n'avaient jamais été traités. Lors de cette étude, aucun sujet n'a présenté de mutation associée à la résistance au darunavir, ni de mutation primaire associée à une résistance aux inhibiteurs de la protéase entre le début de l'étude et la semaine 48. Chez un sujet sous SYMTUZA®, une mutation associée à la résistance aux INTI a été détectée à la visite de levée de l'insu après la semaine 48, avec l'apparition d'un mélange mutant/de type sauvage à la position K65 (K65K/R) et d'un mélange mutant/de type sauvage à la position M184 (M184M/I). Ces mutations sont associées à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil/ténofovir alafénamide et à l'emtricitabine, respectivement. Toutefois, les sensibilités phénotypiques à la fois à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil étaient dans l'intervalle sensible malgré la présence de ces mutations. Le sujet avait présenté une augmentation de la charge virale au-dessus de 50 copies/mL à la semaine 40, suivie d'une resuppression de l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL; ce résultat semble indiquer une mauvaise observance du traitement.

Ces données concordent avec le faible taux d'apparition d'une résistance observé lors des études antérieures sur : (1) le darunavir administré une fois par jour, potentialisé par le ritonavir ou par le cobicistat, en association avec d'autres produits antirétroviraux (principalement emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) chez des patients n'ayant jamais été traités et des patients ayant déjà été traités ne présentant pas de MAR au darunavir, et (2) l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide chez des patients n'ayant jamais été traités et ayant présenté une suppression virale.

Résistance croisée *in vivo*

Aucune résistance croisée avec d'autres IP du VIH n'a été observée chez les patients n'ayant jamais été traités et ayant subi un échec virologique sous darunavir potentialisé.

Les virus résistants à l'emtricitabine renfermant la substitution M184V/I présentaient une résistance croisée à la lamivudine, mais restaient sensibles à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Les mutations K65R et K70E entraînent une sensibilité réduite à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais maintiennent la sensibilité à la zidovudine.

Pour obtenir plus de renseignements sur le profil de résistance clinique du darunavir (potentialisé par le ritonavir ou par le cobicistat) et de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide, veuillez consulter les monographies de PREZCOBIX® et DESCOVY.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Darunavir : Des études de toxicologie animale ont été réalisées avec le darunavir seul, chez des souris, des rats et des chiens, et avec l'association darunavir/ritonavir chez les rats et les chiens. Dans les études de toxicologie chronique réalisées chez les rats et les chiens, on n'a observé que des effets limités du traitement avec le darunavir. Chez le rat, les principaux organes affectés étaient le système hématopoïétique, le système de coagulation du sang, le foie et la thyroïde, et les effets toxiques ont été observés aux doses de 100 mg/kg/jour ou plus et à des expositions inférieures aux niveaux cliniques. Une baisse variable mais limitée des paramètres liés aux globules rouges a été observée, ainsi que des augmentations du temps de céphaline activé. Les changements observés au niveau du foie et de la thyroïde étaient considérés comme reflétant une réponse adaptative à l'induction enzymatique chez le rat plutôt qu'un effet indésirable. Dans les études de toxicité de l'association avec le ritonavir, aucun autre organe sensible à la toxicité n'a été signalé chez le rat. Chez le chien, aucun effet toxique majeur n'a été observé et aucun organe cible principal n'a été identifié comme étant affecté par des doses s'élevant jusqu'à 120 mg/kg/jour et à des expositions équivalentes à l'exposition clinique à la dose recommandée.

Cobicistat : D'après les études classiques de toxicité de doses répétées, les données non cliniques ne révèlent aucun risque spécial pour l'humain. Les études *ex vivo* chez le lapin et *in vivo* chez le chien laissent penser que le cobicistat a un faible potentiel d'allongement de l'intervalle QT et peut légèrement allonger l'intervalle PR et diminuer la fonction du ventricule gauche à des concentrations moyennes au moins 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Emtricitabine : D'après les études classiques pharmacologiques d'innocuité et de toxicité à doses répétées, les données non cliniques sur l'emtricitabine ne révèlent aucun risque spécial pour l'humain.

Ténofovir alafénamide : Le profil de toxicologie général du ténofovir alafénamide a été étudié chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les organes cibles étaient les reins et les os. Les effets sur les reins comprenaient les suivants : la basophilie corticale tubulaire et la caryomégalie des cellules tubulaires chez le rat et le chien; et la dégénération/régénération corticale tubulaire chez le chien. Ces effets ne semblaient avoir aucune incidence significative sur la fonction rénale, sauf en ce qui concernait la réduction potentiellement liée du taux de

calcitriol sérique (1,25-dihydroxyvitamine D3) qui est susceptible d'intervenir dans les effets osseux (voir ci-dessous). Les effets associés au ténofovir alafénamide sur les os comprenaient des diminutions de la densité minérale osseuse et du contenu minéral osseux observées chez le rat et le chien. Lors de l'étude de 9 mois chez le chien, les animaux qui avaient reçu 18/12 mg/kg/jour (environ 47 fois l'exposition clinique d'après l'ASC) ne parvenaient pas à atteindre la maturité sur le plan squelettique. La DSENO était de 25 mg/kg/jour (approximativement 13 fois l'exposition clinique au ténofovir d'après l'ASC) chez le rat et de 2 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique au ténofovir d'après l'ASC) chez le chien. Ces effets étaient partiellement réversibles après l'arrêt du traitement.

Les effets électrocardiographiques survenus au cours de l'étude de 9 mois chez le chien comprenaient une prolongation de l'intervalle PR à ≥ 6 mg/kg (environ 15 fois l'exposition clinique d'après l'ASC) et une diminution de la fréquence cardiaque associée à un allongement de l'intervalle QT à 18/12 mg/kg (environ 47 fois l'exposition clinique d'après l'ASC); les variations de la fréquence cardiaque ont été réversibles après une période de rétablissement de trois mois. La DSENO était de 2 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique au ténofovir, d'après l'ASC). Ces effets étaient peut-être attribuables à une diminution des taux de triiodothyronine (T3).

Cancérogénicité

Darunavir : Le potentiel cancérigène du darunavir a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Des doses quotidiennes de 150, 450 et 1 000 mg/kg ont été administrées à des souris, et des doses de 50, 150 et 500 mg/kg ont été administrées à des rats. Une augmentation dose-dépendante de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles et les femelles des deux espèces. Des adénomes folliculaires thyroïdiens ont été relevés chez le rat mâle. L'administration de darunavir n'a pas causé d'augmentation statistiquement significative de l'incidence d'autres néoplasmes bénins ou malins chez la souris ou le rat. Les effets hépatocellulaires observés chez les rongeurs sont considérés comme étant d'une pertinence limitée pour l'être humain. L'administration répétée de darunavir à des rats a entraîné une induction enzymatique hépatique microsomale et une augmentation de l'élimination hormonale thyroïdienne, ce qui prédispose le rat, mais pas l'être humain, à des néoplasmes thyroïdiens. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques (d'après l'ASC) au darunavir étaient de 0,5 à 0,6 fois (souris) et de 0,9 fois (rats) celles observées chez l'être humain aux doses thérapeutiques recommandées (600/100 mg deux fois par jour ou 800/100 mg une fois par jour).

Cobicistat : Dans une étude de cancérogénicité à long terme portant sur le cobicistat chez la souris, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au médicament n'a été observée à des doses allant jusqu'à 50 et 100 mg/kg/jour (mâles et femelles, respectivement).

Les expositions au cobicistat à ces doses étaient, respectivement, environ 7 fois (pour les mâles) et 16 fois (pour les femelles) supérieures à l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne. Dans une étude de cancérogénicité à long terme portant sur le cobicistat chez le rat, une augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires ou des carcinomes de la glande thyroïde a été observée à des doses de 25 et 50 mg/kg/jour chez les mâles et de 30 mg/kg/jour chez les femelles. Les résultats concernant les cellules folliculaires sont considérés comme spécifiques au rat, secondaires à l'induction des enzymes microsomales hépatiques et au déséquilibre des hormones thyroïdiennes, et ils ne sont pas pertinents pour l'humain. Aux doses maximales testées lors de l'étude de cancérogénicité chez le rat, les expositions systémiques étaient environ 2 fois supérieures à l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne.

Emtricitabine : Lors des études de cancérogénicité à long terme portant sur l'emtricitabine, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au médicament n'a été observée chez la souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (23 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez le rat à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (28 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique).

Ténofovir alafénamide : Comme l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de TAF qu'après l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), on a mené les études de cancérogénicité seulement avec le TDF. Des études de cancérogénicité à long terme portaient sur le fumarate de ténofovir disoproxil chez la souris et le rat. Ces études ont été réalisées à des expositions allant jusqu'à près de 10 fois (chez la souris) et 4 fois (chez le rat) celles observées chez l'humain à la dose thérapeutique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil pour l'infection par le VIH-1. À la dose élevée chez la souris femelle, les adénomes hépatiques étaient plus nombreux à des expositions 10 fois supérieures aux expositions chez l'homme. Chez le rat, l'étude n'a pas donné de résultat cancérogène à des expositions allant jusqu'à 4 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique.

Génotoxicité

Darunavir : Le darunavir ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique lors d'une série de tests *in vitro* et *in vivo* comprenant le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Cobicistat : Le cobicistat n'était pas génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), le test de lymphomes chez la souris ou le test de micronoyaux chez le rat.

Emtricitabine : L'emtricitabine ne s'est pas révélée génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), le test de lymphomes chez la souris ou le test de micronoyaux chez la souris.

Ténofovir alafénamide : Le ténofovir alafénamide ne s'est pas révélé génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), le test de lymphomes chez la souris ou le test de micronoyaux chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Darunavir : On a étudié la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez des rats traités par le darunavir, et des études de tératogénicité ont été réalisées chez des souris, des rats et des lapins; en outre, l'étude du développement prénatal et postnatal a été réalisée chez des rats.

Dans l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce menée avec le darunavir, on a observé une baisse significative du gain pondéral avec réduction proportionnelle ultérieure du nombre des ovulations, entraînant une diminution du nombre des fœtus vivants chez des rates traitées avec 1 000 mg/kg. Par ailleurs, on n'a observé aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité avec un traitement par le darunavir à des doses s'élevant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux observés chez l'être humain à la dose clinique recommandée (ASC-0,5 fois). Jusqu'à ce même niveau posologique, on n'a pas observé d'effet tératogène avec le darunavir chez les rats ou les lapins recevant uniquement le darunavir ni chez les souris recevant l'association darunavir/ritonavir. Les niveaux d'exposition étaient plus faibles que ceux obtenus avec la dose clinique recommandée

chez l'être humain. Dans l'évaluation du développement prénatal et postnatal chez les rats, le darunavir, seul ou avec le ritonavir, a entraîné une baisse passagère du gain pondéral de la progéniture pendant la période de lactation. Cette baisse a été attribuée à l'exposition au médicament par l'entremise du lait maternel. Aucune fonction post-sevrage n'a été modifiée par le darunavir utilisé seul ou en association avec le ritonavir.

Cobicistat : La toxicité reproductive du cobicistat a été évaluée chez les rats et les lapins. Les études menées chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect du cobicistat sur la gestation, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Il n'y avait aucun effet sur les paramètres concernant la fertilité et les capacités d'accouplement. Les études chez l'animal n'ont apporté aucune preuve de tératogénicité ni d'effet sur la fonction reproductive.

Le cobicistat n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles ou femelles à des niveaux d'exposition quotidienne environ 3,3 fois plus élevés (ASC) que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Emtricitabine : L'emtricitabine n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles à des niveaux d'exposition (ASC) environ 140 fois plus élevés ou sur la fertilité des souris mâles et femelles à des niveaux d'exposition environ 60 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

Ténofovir alafénamide : Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité, sur les résultats de l'accouplement lorsque le ténofovir alafénamide a été administré à des rats mâles à une dose équivalant à 155 fois la dose chez l'humain (d'après les comparaisons de surface corporelle) pendant 28 jours avant l'accouplement et aux rates pendant 14 jours avant l'accouplement jusqu'au septième jour de la gestation.

Toxicité chez les jeunes animaux

Darunavir : Chez de jeunes rats recevant des doses directes de darunavir (allant de 20 mg/kg à 1 000 mg/kg) jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours, une mortalité a été observée, de même que des convulsions chez certains animaux. Dans cet intervalle d'âge, les expositions plasmatiques, hépatiques et cérébrales étaient dépendantes de la dose et de l'âge et étaient considérablement supérieures à celles observées chez des rats adultes. Ces résultats ont été attribués à l'ontogénie des enzymes hépatiques du CYP450 participant au métabolisme du darunavir et à l'immaturité de la barrière hématoencéphalique. Aucune mortalité liée au traitement n'a été relevée chez les jeunes rats ayant reçu 1 000 mg/kg de darunavir (dose unique) à l'âge de 26 jours ou de 500 mg/kg (dose répétée) de l'âge de 23 à 50 jours, et les expositions et le profil de toxicité étaient comparables à ceux observés chez des rats adultes. Chez l'être humain, l'activité des enzymes métabolisant le médicament avoisine les valeurs adultes dès l'âge de trois ans.

Cobicistat : Chez les rats et lapereaux des femelles traitées par le cobicistat pendant la gestation, il n'y avait aucun effet toxicologique significatif sur les paramètres de développement. Les expositions à des doses sans effet nocif observé (DSENO) pour le développement embryofœtal chez le rat et le lapin étaient, respectivement, 1,4 et 3,3 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg. La fertilité était normale chez les rats exposés quotidiennement depuis avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle, à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 1,2 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Emtricitabine : L'incidence des variations et malformations fœtales n'avait pas augmenté lors des études de toxicité embryofœtale réalisées avec l'emtricitabine chez la souris à des niveaux d'exposition (ASC) environ 60 fois plus élevés que chez l'humain et chez le lapin à des niveaux d'exposition environ 120 fois plus élevés que chez l'humain à la dose quotidienne recommandée. La fertilité était normale chez la progéniture de souris exposées quotidiennement depuis avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle, à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 60 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

Ténofovir alafénamide : Il n'y a pas eu d'effet sur le développement embryonnaire précoce, lorsque le ténofovir alafénamide a été administré à des rats mâles à une dose équivalant à 155 fois la dose chez l'humain (d'après les comparaisons de surface corporelle) pendant 28 jours avant l'accouplement et aux rates pendant 14 jours avant l'accouplement jusqu'au septième jour de la gestation.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr SYMTUZA®

Comprimés (darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre SYMTUZA® et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur SYMTUZA® sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Une « poussée » infectieuse par le virus de l'hépatite B peut se produire si vous êtes également atteint d'hépatite B et cessez de prendre SYMTUZA®. Si c'est le cas, votre infection pourrait réapparaître et devenir plus grave qu'avant. Ne cessez pas de prendre SYMTUZA® sans consulter votre professionnel de la santé. Si vous cessez de prendre SYMTUZA®, avertissez immédiatement votre professionnel de la santé. Informez également votre professionnel de la santé de tout symptôme nouveau, inhabituel ou qui s'aggrave, observé après l'arrêt du traitement. Après l'arrêt de votre traitement par SYMTUZA®, votre professionnel de la santé devra continuer à vérifier votre santé et à effectuer des analyses de sang pour surveiller votre foie. SYMTUZA® n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Pourquoi utilise-t-on SYMTUZA®?

- SYMTUZA® est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).
- SYMTUZA® est destiné aux adultes et aux enfants âgés de 12 ans et plus qui pèsent au moins 40 kg (88 lb).

Comment SYMTUZA® agit-il?

SYMTUZA® agit en réduisant la quantité de VIH dans votre sang (appelée « charge virale »). L'infection au VIH nuit au système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre l'infection. Une baisse de la quantité de VIH dans votre sang peut renforcer votre système immunitaire (les défenses naturelles de votre corps).

SYMTUZA® ne permet pas une guérison définitive de l'infection au VIH ni du sida. Il n'existe actuellement aucun traitement définitif de l'infection au VIH. Les personnes qui prennent SYMTUZA® peuvent tout de même contracter des infections ou d'autres problèmes associés à l'infection au VIH. C'est pourquoi il est très important de continuer à vous faire suivre par un professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients de SYMTUZA®?

Chaque comprimé SYMTUZA® contient les ingrédients ci-dessous :

Ingrédients médicinaux

Darunavir (800 mg) sous forme d'éthanolate, cobicistat (150 mg), emtricitabine (200 mg) et ténofovir alafénamide (10 mg) sous forme d'hémifumarate

Ingrédients non médicinaux

Noyau du comprimé : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline

Pellicule : polyéthylène glycol (macrogol), alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), talc, dioxyde de titane, et oxyde de fer jaune

Les comprimés SYMTUZA® sont en forme de capsule de couleur jaune à brun-jaune et portent la mention « 8121 » gravée sur une face et « JG » sur l'autre face.

SYMTUZA® se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimé pelliculé : 800 mg d'éthanolate de darunavir / 150 mg de cobicistat / 200 mg d'emtricitabine / 10 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide (voir « **Quels sont les ingrédients dans SYMTUZA®?** »).

N'utilisez pas SYMTUZA® dans les cas suivants :

- vous prenez un médicament mentionné dans ce dépliant sous « **Médicaments qui ne doivent pas être administrés en concomitance avec SYMTUZA®** »;
- vous êtes allergique à SYMTUZA® ou à l'un de ses ingrédients, y compris à un ingrédient non médicinal ou à un des composants du contenant (voir « **Quels sont les ingrédients de SYMTUZA®?** »);
- vous avez des problèmes de foie sévères.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SYMTUZA®, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une acidose lactique (taux élevés d'acide dans le sang). Consultez le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » pour connaître les symptômes. Contactez immédiatement votre professionnel de la santé si vous voyez apparaître ces symptômes;
- si vous êtes atteint d'une hépatite B ou d'une hépatite C, ou avez des problèmes de foie sévères (hépatotoxicité), y compris une hypertrophie du foie (foie anormalement gros) ou une stéatose hépatique (maladie du foie gras). Consultez le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » pour connaître les symptômes. Des cas de décès ont été rapportés;
- si vous êtes atteint d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) en même temps que vous prenez SYMTUZA®. Ne cessez pas de prendre SYMTUZA®. Votre infection par le VHB peut empirer (poussée infectieuse) et les symptômes s'aggraver si vous cessez de prendre SYMTUZA® (voir l'encadré « **Mises en garde et précautions importantes** » et le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** »). Une aggravation de l'hépatite peut mettre en danger la vie des patients atteints d'une maladie avancée du foie ou d'une cirrhose;
- si vous avez des antécédents de pancréatite (enflure du pancréas). Voir les symptômes au tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** »;
- si vous avez des problèmes de rein. Des problèmes de rein, y compris une insuffisance rénale, sont survenus. Vos problèmes de rein risquent de s'aggraver si vous prenez SYMTUZA® avec certains médicaments comme des anti-inflammatoires non

stéroïdiens. Des cristaux de darunavir peuvent se former dans le rein et entraîner une maladie rénale;

- si vous avez des antécédents de fracture osseuse, de perte osseuse ou d'ostéoporose;
- si vous êtes atteint de diabète. En général, les médicaments anti-VIH, comme SYMTUZA[®], peuvent augmenter le taux de sucre dans le sang. Certains patients atteints de diabète avant le traitement par SYMTUZA[®] peuvent connaître une aggravation de leur diabète. Chez d'autres patients, un diabète peut apparaître pendant le traitement par SYMTUZA[®]. Certains patients devront modifier leur traitement antidiabétique. Certains pourraient avoir besoin d'un nouveau médicament antidiabétique (voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-dessous);
- si vous êtes atteint d'hémophilie. SYMTUZA[®] peut augmenter le risque de saignements;
- si vous êtes allergique aux médicaments sulfamidés;
- si vous notez un symptôme d'infection. Parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé si vous présentez une forte fièvre, une douleur articulaire ou musculaire, une rougeur, une éruption cutanée, de l'enflure ou de la fatigue.

Autres mises en garde

Si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte :

On ignore si SYMTUZA[®] peut être nocif pour l'enfant à naître. Discutez avec votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas prendre SYMTUZA[®] pendant la grossesse.

Registre de femmes enceintes : Il existe un registre des femmes enceintes qui prennent un traitement antirétroviral pendant la grossesse. Ce registre recueille des renseignements au sujet de votre santé et de celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez SYMTUZA[®], discutez avec votre professionnel de la santé au sujet de la participation à ce registre.

Si vous allaitez votre enfant ou planifiez de le faire :

N'allaitiez pas si vous êtes infectée par le VIH, car le VIH pourrait se transmettre à votre bébé. N'allaitiez pas si vous prenez SYMTUZA[®]. L'un des ingrédients de SYMTUZA[®], l'emtricitabine, peut être transmis à votre bébé dans le lait maternel et pourrait lui nuire. On ignore si les autres ingrédients du médicament peuvent être transmis à votre bébé dans le lait maternel. Si vous êtes une femme qui a ou qui va avoir un bébé, parlez avec votre professionnel de la santé de la meilleure méthode pour nourrir votre bébé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec SYMTUZA®.

Médicaments qui ne doivent pas être administrés avec SYMTUZA® (contre-indications)

| Type de médicament | Exemples de noms génériques (noms de marque) |
|--|---|
| Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1 (pour traiter une prostate hypertrophiée [prostate anormalement grosse]) | alfuzosine |
| Antiarythmiques/antiangineux (pour traiter un rythme cardiaque irrégulier) | amiodarone (CORDARONE), dronédarone (MULTAQ), ivabradine (LANCORA), lidocaïne (administrée par injection) |
| Anticoagulants (pour prévenir la coagulation des globules rouges) | apixaban (ELIQUIS), dabigatran (PRADAXA), rivaroxaban (XARELTO) |
| Anticonvulsivants (pour prévenir les convulsions) | carbamazépine (TEGRETOL), phénobarbital, phénytoïne (DILANTIN) |
| Antigoutteux (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale) | colchicine |
| Antimycobactériens (pour traiter la tuberculose) | rifampicine (RIFADIN, RIFATER, RIFAMATE, ROFACT) |
| Dérivés de l'ergot de seigle (pour traiter la migraine et les maux de tête) | dihydroergotamine (MIGRANAL), ergonovine, ergotamine (CAFERGOT) |
| Antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C (pour traiter l'hépatite C) | elbasvir/grazoprévir |
| Produits à base de plantes médicinales (pour améliorer l'humeur) | millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>) |
| Médicaments utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol | lovastatine (MEVACOR), simvastatine (ZOCOR), lomitapide (JUXTAPID) |
| Bêta-agonistes en inhalation (pour traiter l'asthme et/ou la maladie pulmonaire obstructive chronique) | salmétérol (ADVAIR) |
| Neuroleptiques (pour traiter les troubles psychiatriques) | lurasidone, pimozide (ORAP) |
| Inhibiteurs de la PDE-5 (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire) | sildénafil (REVATIO) |
| Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (pour prévenir les caillots sanguins) | ticagrélol (BRILINTA) |
| Sédatifs/hypnotiques (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété) | triazolam (HALCION) |
| Antagonistes des opioïdes (pour traiter la constipation induite par les opioïdes) | naloxéfol (MOVANTI-K) |

Médicaments qui ne doivent pas être administrés avec SYMTUZA® :

- Tout autre médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH-1.
- Tout autre médicament qui contient des inhibiteurs de la protéase (PREZISTA®, PREZCOBIX®, REYATAZ, CRIVAN, INVIRASE, KALETRA).
- Tout autre médicament qui contient du ténofovir (GENVOYA, ATRIPLA, COMPLERA, ODEFSY, STRIBILD, TRUVADA, VEMLIDY, VIREAD).
- Tout autre médicament qui contient de l'emtricitabine ou de la lamivudine (ATRIPLA, COMPLERA, EMTRIVA, GENVOYA, ODEFSY, STRIBILD, TRUVADA, 3TC, COMBIVIR, HEPTOVIR, KIVEXA, TRIUMEQ, TRIZIVIR).
- Tout autre médicament qui contient du ritonavir ou du cobicistat (NORVIR, KALETRA, HOLKIRA PAK, PREZCOBIX®, TYBOST, STRIBILD).
- Adéfovir (HEPSERA).
- Des médicaments qui pourraient avoir des effets sur vos reins et dont vous n'avez pas parlé à votre professionnel de la santé.

Médicaments qui interagissent avec SYMTUZA® et dont la dose (ou la dose de SYMTUZA®) doit être modifiée, ou pour lesquels d'autres directives de votre professionnel de la santé sont nécessaires :

- Signalez à votre professionnel de la santé si vous prenez des contraceptifs hormonaux. SYMTUZA® peut réduire l'efficacité de ce type de contraceptifs ou en accroître les effets secondaires. Il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes de contraception non hormonales, tel le condom, en plus des contraceptifs hormonaux ou en remplacement de ceux-ci.
- Signalez à votre professionnel de la santé si vous prenez l'un des médicaments suivants. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de faire des analyses de sang supplémentaires.

| Type de médicament | Exemples de noms génériques (noms de marque) |
|--|---|
| Antiarythmiques/antiangineux (pour le cœur) | digoxine, disopyramide, flécaïnide, mexilétine, propafénone |
| Agents anticancéreux (pour traiter le cancer) | dasatinib (SPRYCEL), nilotinib (TASIGNA), vinblastine, vincristine, évérolimus (AFINITOR), irinotécan |
| Anticoagulants (pour prévenir la coagulation des globules rouges) | dabigatran (PRADAXA), édoxaban (LIXIANA), warfarine (COUMADIN) |
| Anticonvulsivants (pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions) | clonazépam (CLONAPAM), éthosuximide (ZARONTIN), oxcarbazépine (TRILEPTAL) |
| Antidépresseurs (pour traiter la dépression, l'anxiété ou le trouble de panique) | amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline, paroxétine (PAXIL), sertraline (ZOLOFT), trazodone (OLEPTRO) |
| Anti-infectieux (pour traiter les infections bactériennes) | clarithromycine (BIAXIN), érythromycine (ERYC) |
| Antifongiques (pour traiter les infections fongiques) | fluconazole (DIFLUCAN), kétoconazole (NIZORAL®), itraconazole (SPORANOX®), |

| Type de médicament | Exemples de noms génériques (noms de marque) |
|---|---|
| | isavuconazole, posaconazole (POSANOL), voriconazole (VFEND) |
| Antigoutteux (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale) | colchicine |
| Antimycobactériens (pour traiter les infections bactériennes) | rifabutine (MYCOBUTIN) |
| Antiplaquettaires (pour prévenir la coagulation des globules rouges) | clopidogrel (PLAVIX) |
| Bêta-bloquants (pour traiter les maladies du cœur) | carvédilol, métoprolol (BETALOC, LOPRESOR), timolol |
| Inhibiteurs calciques (pour traiter les maladies du cœur) | amlodipine (CADUET, TWYNSTA), diltiazem (CARDIZEM, TIAZAC), féلودipine, nifédipine (ADALAT), vérapamil (ISOPTIN, VERELAN) |
| Corticostéroïdes (pour traiter l'inflammation ou l'asthme) | bétaméthasone, budésonide (PULMICORT, RHINOCORT, SYMBICORT), dexaméthasone, propionate de fluticasone (ADVAIR DISKUS, CUTIVATE, FLONASE, FLOVENT DISKUS), mométasone, prednisone (WINPRED), triamcinolone |
| Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire) | bosentan (TRACLEER®) |
| Contraceptifs hormonaux | éthinylestrodiol, noréthindrone, norgestimate, drospirénone |
| Agents stimulant l'état de veille | modafinil |
| Antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C (pour traiter le virus de l'hépatite C [VHC]) | glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET) |
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pour faire baisser les taux de cholestérol) | atorvastatine (LIPITOR), pravastatine (PRAVACHOL), rosuvastatine (CRESTOR) |
| Immunosuppresseurs (pour prévenir les rejets après une greffe) | cyclosporine (SANDIMMUNE, NEORAL), tacrolimus (PROGRAF), sirolimus (RAPAMUNE), évérolimus (AFINITOR) |
| Analgsiques narcotiques (pour traiter la dépendance aux opioïdes) | buprénorphine/naloxone (SUBOXONE), fentanyl (ABSTRAL, DURAGESIC®), méthadone, mépéridine, oxycodone, tramadol (DURELA, RALIVIA, TRAMACET®, TRIDURAL, ULTRAM®, ZYTRAM XL) |

| Type de médicament | Exemples de noms génériques (noms de marque) |
|--|--|
| Neuroleptiques (pour traiter les troubles psychotiques) | perphénazine, rispéridone (RISPERDAL [®] , RISPERDAL CONSTA [®]), quétiapine (SEROQUEL) |
| Inhibiteurs de la PDE-5 (pour traiter la dysfonction érectile) | sildénafil (VIAGRA), vardénafil (LEVITRA), tadalafil (CIALIS) |
| Sédatifs/hypnotiques (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété) | buspirone, clorzébate, diazépam (DIAZEMULS, VALIUM), midazolam (administré par injection), flurazépam (DALMANE, SOM-PAM), zolpidem |
| Antiémétiques (pour contrôler les symptômes des troubles de la motilité gastro-intestinale supérieure) | dompéridone |
| Antispasmodiques urinaires (pour traiter une vessie hyperactive) | fésotérodine solifénacine |

Cette liste n'est pas une énumération complète des médicaments que vous devez signaler à votre professionnel de la santé. Vous pouvez demander une liste des médicaments qui peuvent interagir avec SYMTUZA[®] à votre professionnel de la santé. Ne commencez pas à prendre de nouveaux médicaments pendant votre traitement par SYMTUZA[®] sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé.

Comment utiliser SYMTUZA[®] :

Utilisez toujours SYMTUZA[®] en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. En cas de doute, il faut vérifier auprès de votre professionnel de la santé.

Vous devez toujours prendre SYMTUZA[®] avec des aliments. Le type d'aliments n'est pas important. SYMTUZA[®] ne peut pas agir correctement sans aliments. Prenez SYMTUZA[®] dans les 30 minutes qui suivent un repas.

Avalez les comprimés SYMTUZA[®] entiers, sans les briser ou les broyer. Avalez le comprimé avec une boisson, comme de l'eau, du lait ou une boisson nutritionnelle. Si vous avez de la difficulté à avaler SYMTUZA[®], dites-le à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé déterminera si SYMTUZA[®] ou ses composants individuels vous conviennent.

Prenez SYMTUZA[®] tous les jours, à peu près à la même heure chaque jour. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'aide pour décider d'un horaire qui vous convient.

N'arrêtez pas de prendre SYMTUZA[®] sans d'abord en discuter avec votre professionnel de la santé.

Même si vous vous sentez mieux.

Si vous êtes infecté par le VIH et le virus de l'hépatite B, il est très important de ne pas arrêter de prendre SYMTUZA[®] sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé (voir « **Mises en garde et précautions importantes** »).

Ne venez pas à manquer de SYMTUZA[®]. Faites renouveler votre ordonnance ou parlez à votre professionnel de la santé avant de ne plus avoir de comprimés SYMTUZA[®]. Cette

directive est très importante, car la quantité de virus pourrait commencer à augmenter si le traitement est interrompu, même pendant une courte période.

Dose habituelle

La dose de SYMTUZA® est d'un comprimé une fois par jour pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui pèsent au moins 40 kg.

Enlever le bouchon à l'épreuve des enfants



Le flacon en plastique est fourni avec un bouchon à l'épreuve des enfants, qu'il faut ouvrir de la manière suivante :

- Appuyer sur le bouchon à vis en plastique en le faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.
- Enlever le bouchon dévissé.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de SYMTUZA®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Il est important de ne pas oublier de prendre une dose. En cas d'oubli d'une dose de SYMTUZA® :

- Si vous vous apercevez de l'oubli **dans les 12 heures qui suivent** l'heure habituelle de la prise de SYMTUZA®, prenez le comprimé immédiatement, avec des aliments. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si vous vous apercevez de l'oubli **après 12 heures, ne prenez PAS la dose oubliée.** Prenez simplement la dose suivante avec des aliments à l'heure habituelle.
- **Ne prenez PAS une double dose (deux doses à la fois).**
- En cas de doute, contactez votre professionnel de la santé.

Ne prenez jamais une dose plus grande ou plus petite que la dose prescrite de SYMTUZA®.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SYMTUZA®?

Lorsque vous prenez SYMTUZA®, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents de SYMTUZA® comprennent les suivants :

- Diarrhée
- éruptions cutanées
- fatigue
- ballonnement (distension abdominale)
- mal au cœur (nausées)
- courbatures (myalgie)

Certains effets secondaires sont typiques des médicaments anti-VIH de la même famille que SYMTUZA®. Ce sont :

- un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) et le diabète.
- une élévation des taux de triglycérides et de cholestérol (des corps gras qui se trouvent dans votre sang).
- des modifications de votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire). Cela peut survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH. Les symptômes peuvent parfois être sévères. Par conséquent, contactez votre professionnel de la santé immédiatement en cas de température élevée (fièvre), de douleur articulaire ou musculaire, de rougeur, d'éruption cutanée, d'enflure, de douleur abdominale, de jaunissement de la peau et des yeux, de fatigue ou de la survenue de tout nouveau symptôme.
- des problèmes osseux, y compris une douleur osseuse et un ramollissement ou un amincissement des os (pouvant entraîner des fractures).
- des problèmes rénaux.

Avisez rapidement votre professionnel de la santé de l'apparition de ces symptômes ou de tout autre symptôme inhabituel. Si le problème persiste ou s'aggrave, obtenez des soins médicaux.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|--------------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez un professionnel de la santé. | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale. |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| <p><u>PEU FRÉQUENT</u> <u>Éruption cutanée sévère pouvant parfois mettre la vie en danger</u> (ampoules, peau qui pèle) et pouvant être accompagnée de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fièvre - fatigue - enflure du visage ou des ganglions lymphatiques - courbatures et douleur musculaire - troubles du foie | | | ✓ |
| <p><u>Troubles du foie</u> accompagnés de symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - jaunissement de la peau ou du blanc des yeux - urine foncée (couleur du thé) - selles pâles - nausées - vomissements - perte d'appétit - douleur, gêne ou sensibilité du côté droit du corps sous les côtes | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez un professionnel de la santé. | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale. |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| <u>Diabète</u> accompagné de symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> - soif intense - mictions fréquentes (uriner fréquemment) - suralimentation - perte de poids inexpliquée - mauvaise cicatrisation des plaies - infections | | ✓ | |
| <u>Inflammation du pancréas</u> accompagnée de symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> - douleur abdominale - nausées - vomissements | | ✓ | |
| <u>RARE</u> <u>Acidose lactique</u> accompagnée de symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> - grande faiblesse ou grande fatigue, douleur musculaire inhabituelle - douleur à l'estomac accompagnée de nausées et de vomissements - sensation anormale de froid, en particulier dans les bras et les jambes - étourdissements ou sensation de tête légère - rythme cardiaque rapide ou irrégulier - respiration rapide et profonde | | ✓ | |
| <u>TRÈS RARE</u> Hépatotoxicité (problèmes de foie sévères) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (maladie du foie gras) accompagnée de symptômes tels que : | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|--------------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez un professionnel de la santé. | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale. |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| <ul style="list-style-type: none"> - jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) - urine foncée - selles de couleur pâle - perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus - mal au cœur (nausées) - douleur au bas de l'estomac | | | |
| <p><u>TRÈS RARE</u> Poussées infectieuses par le virus de l'hépatite B après l'arrêt du médicament, accompagnées de symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) - urine foncée - selles de couleur pâle - perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus - mal au cœur (nausées) - douleur au bas de l'estomac | | ✓ | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités 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 de santé 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 courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 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.

Conservation

Conserver SYMTUZA® dans l'emballage d'origine avec le sachet déshydratant dans le flacon afin de protéger les comprimés de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Conserver entre 15 et 30 °C.

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

Pour en savoir plus sur SYMTUZA® :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, contactez le fabricant, Janssen Inc. (www.janssen.com/canada).
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Cette information est également disponible sur le site du Registre des médicaments et des produits de santé à l'adresse : <https://hpr-rps.hres.ca/?lang=fr>.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : 3 mars 2023

© 2023 JANSSEN Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Tous les noms commerciaux mentionnés sont des marques déposées de leurs fabricants respectifs.