

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **ISENTRESS<sup>®</sup>**

comprimés de raltégravir

400 mg

(sous forme de raltégravir potassique)

Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine

**Merck Canada Inc.**  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland, QC H9H 4M7  
Canada  
<http://www.merck.ca>

Date de révision :  
Le 10 février 2012

**Numéro de la demande : 149686**

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                            | 3         |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....                                      | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....   | 3         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....                                       | 4         |
| EFFETS INDÉSIRABLES.....   | 6         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....  | 20        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....  | 23        |
| SURDOSAGE .....  | 23        |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                            | 23        |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....   | 27        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....                | 28        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>                    | <b>29</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                     | 29        |
| ÉTUDES CLINIQUES.....  | 30        |
| TOXICOLOGIE .....  | 39        |
| BIBLIOGRAPHIE .....  | 41        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>             | <b>42</b> |

# ISENTRESS®

## raltégravir potassique

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme posologique / Teneur</b>   | <b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>   |
|------------------------------|---|---|
| Orale                        | Comprimés enrobés par film contenant 400 mg de raltégravir (sous forme de raltégravir potassique) | Lactose<br><i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i> |

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ISENTRESS® (raltégravir) est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte.

Cette indication repose sur les données démontrant l'efficacité d'ISENTRESS® selon l'analyse initiale à 48 semaines de trois études contrôlées en cours, menées à double insu et avec répartition au hasard.

Deux de ces études, BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, ont été menées pendant 96 semaines chez des adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités avec des antirétroviraux, alors que l'autre étude, STARTMRK, a été menée durant 156 semaines chez des adultes n'ayant jamais été traités. Ces données continuent de démontrer l'efficacité durable d'ISENTRESS®.

#### CONTRE-INDICATIONS

ISENTRESS® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients du médicament. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Peau**

#### Réactions cutanées graves et réactions d'hypersensibilité

Des réactions cutanées graves, fatales ou potentiellement fatales, incluant un syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été rapportées. Des réactions d'hypersensibilité, caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et, parfois, un dysfonctionnement organique, y compris une insuffisance hépatique, ont également été signalées. En présence de signes ou de symptômes d'éruption cutanée grave ou d'hypersensibilité (soit, entre autres, d'éruption cutanée grave ou d'éruption cutanée accompagnée de fièvre, de malaise général, de fatigue, de douleurs musculaires ou articulaires, de vésicules cutanées, de lésions buccales, de conjonctivite, d'œdème du visage, d'hépatite, d'éosinophilie ou d'œdème angioneurotique), on doit interrompre immédiatement l'administration d'ISENTRESS<sup>®</sup> et de tout autre médicament présumé responsable, puis surveiller l'état clinique du patient, y compris les transaminases hépatiques, et instaurer un traitement approprié. Tout délai avant l'interruption du traitement avec ISENTRESS<sup>®</sup> ou tout autre agent présumé responsable pourrait entraîner une réaction potentiellement fatale.

### **Généralités**

On doit user de prudence lorsqu'on administre ISENTRESS<sup>®</sup> conjointement avec des inducteurs puissants de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (p. ex. la rifampine) en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Syndrome de reconstitution immunitaire**

Au cours de la phase initiale du traitement, les patients répondant au traitement antirétroviral peuvent présenter une réaction inflammatoire aux infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (telles les infections par *Mycobacterium avium* ou le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et la tuberculose, ou la réactivation du virus zona-varicelle), qui pourrait nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

### **Système musculosquelettique**

Des anomalies de grades 2 à 4 ont été observées pour la créatine kinase chez des patients traités au moyen du raltégravir (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés avec le raltégravir. Dans la plupart des cas, aucun lien n'a pu être clairement établi avec le raltégravir; cependant, des cas isolés de myopathie et de rhabdomyolyse associés au raltégravir ou dont le lien avec le raltégravir n'a pu être exclu ont été rapportés après la commercialisation du produit. ISENTRESS<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les personnes présentant un risque accru de myopathie ou de rhabdomyolyse, tels les patients recevant de façon concomitante des médicaments connus pour causer ces affections.

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Des études de toxicité sur le développement fœtal ont été effectuées chez le lapin (à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour) et chez le rat (à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour). Aux doses les plus élevées dans ces études, l'exposition générale au médicament était environ 3 à 4 fois supérieure à celle obtenue avec la dose recommandée chez l'humain. Aucune modification externe, viscérale ou squelettique reliée au traitement n'a été observée chez les lapins. Une augmentation reliée au traitement de l'incidence des côtes surnuméraires par rapport aux témoins a été observée chez des rats ayant reçu 600 mg/kg/jour (exposition 4,4 fois supérieure à celle observée à la dose recommandée chez l'humain). On n'a observé aucun effet relié au traitement sur la survie des embryons et des fœtus ni sur le poids fœtal chez les lapins et les rats.

Chez les rates ayant reçu la dose de 600 mg/kg/jour, les concentrations médicamenteuses plasmatiques moyennes observées chez les fœtus étaient environ 1,5 à 2,5 fois plus élevées que celles chez les mères 1 heure et 24 heures après la dose, respectivement. Dans le cas des lapines ayant reçu la dose de 1 000 mg/kg/jour, les concentrations médicamenteuses plasmatiques moyennes observées chez les fœtus équivalaient à environ 2 % des concentrations médicamenteuses moyennes chez les mères 1 heure et 24 heures après la dose. Des études de toxicocinétique ont démontré un transfert placentaire du médicament chez les deux espèces.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'ayant été effectuée chez les femmes enceintes, on ne connaît pas l'innocuité d'ISENTRESS<sup>®</sup> administré pendant la grossesse. ISENTRESS<sup>®</sup>, comme d'autres antirétroviraux, n'est pas recommandé chez les femmes enceintes.

### **Registre d'exposition à des antirétroviraux pendant la grossesse**

Afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les patientes enceintes exposées à ISENTRESS<sup>®</sup>, un registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse a été établi. On invite les médecins à y inscrire leurs patientes en téléphonant au 1-800-567-2594.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si le raltégravir est excrété dans le lait maternel humain, mais on a décelé ce médicament dans le lait des rates. En effet, la concentration médicamenteuse moyenne dans le lait des rates ayant reçu la dose de 600 mg/kg/jour était environ 3 fois plus élevée que dans le plasma maternel. On ne recommande pas aux femmes traitées au moyen d'ISENTRESS<sup>®</sup> d'allaiter leur enfant. En outre, l'allaitement est déconseillé aux femmes infectées par le VIH afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.

**Enfants (< 16 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'ISENTRESS<sup>®</sup> chez les patients de moins de 16 ans n'ont pas été établies.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Dans les études cliniques avec ISENTRESS<sup>®</sup>, le nombre de patients de 65 ans et plus n'était pas suffisamment élevé pour établir si la réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes. En règle générale, on doit user de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée, compte tenu de la fréquence plus élevée de ralentissement des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies ou de traitements concomitants.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique 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 d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

### **Effets indésirables chez les patients ayant déjà été traités**

L'évaluation de l'innocuité d'ISENRESS<sup>®</sup> chez des patients ayant déjà été traités est fondée sur les données regroupées de 2 études cliniques avec répartition au hasard (protocoles 018 et 019) dans lesquelles 462 patients ont reçu ISENTRESS<sup>®</sup> à la dose recommandée de 400 mg 2 fois par jour en association avec un traitement de fond optimisé (TFO) et 237 patients ont reçu le placebo + TFO. Au cours de la phase de traitement à double insu, le suivi totalisait 1 051 patients-années dans le groupe recevant ISENTRESS<sup>®</sup> à 400 mg 2 fois par jour, et 322 patients-années dans le groupe recevant le placebo.

Dans l'analyse regroupant les données des 2 études (protocoles 018 et 019), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe recevant ISENTRESS<sup>®</sup> à 400 mg 2 fois par jour + TFO (période de suivi moyenne de 118,7 semaines) et le groupe comparateur recevant le placebo + TFO (période de suivi moyenne de 71,0 semaines) (> 10 % dans l'un ou l'autre des groupes), indépendamment de la gravité et du lien de causalité, ont été les suivants (fréquences respectives) : diarrhée (26,6 % et 24,9 %), nausées (13,6 % et 16,0 %), céphalées (12,1 % et 13,5 %), rhinopharyngite (14,3 % et 8,9 %), fatigue (12,1 % et 5,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (15,8 % et 10,1 %), bronchite (12,1 % et 6,8 %), pyrexie (9,7 % et 13,9 %) et vomissements (8,9 % et 11,0 %).

Les effets indésirables cliniques mentionnés ci-dessous sont présentés indépendamment du lien de causalité et ont été considérés comme légers, modérés ou graves par les investigateurs.

Le tableau 1 présente les effets indésirables cliniques légers, modérés ou graves survenus chez  $\geq 2$  % des adultes ayant déjà été traités et ayant reçu l'un ou l'autre des traitements à l'étude.

**Tableau 1 – Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables, indépendamment de la gravité et du lien de causalité, survenus chez  $\geq 2$  % des adultes ayant déjà été traités, et ayant reçu l'un ou l'autre des traitements à l'étude**

| Système organique, terme privilégié, %                | Études avec répartition au hasard (P018 et P019)        |        |                            |        |
|---|---|--------|----------------------------|--------|
|   | ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour<br>+ TFO<br>(N = 462) |        | Placebo + TFO<br>(N = 237) |        |
|   | n   | (%)    | n                          | (%)    |
| Patients ayant présenté au moins un effet indésirable | 433   | (93,7) | 213                        | (89,9) |
| Patients n'ayant présenté aucun effet indésirable     | 29  | (6,3)  | 24                         | (10,1) |
| <b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>   | 52  | (11,3) | 23                         | (9,7)  |
| Anémie  | 16  | (3,5)  | 11                         | (4,6)  |
| Lymphadénopathie                                      | 25  | (5,4)  | 7                          | (3,0)  |
| Neutropénie   | 6   | (1,3)  | 5                          | (2,1)  |
| <b>Troubles cardiaques</b>                            | 31  | (6,7)  | 9                          | (3,8)  |
| <b>Troubles auditifs et labyrinthiques</b>            | 28  | (6,1)  | 6                          | (2,5)  |
| <b>Troubles endocriniens</b>                          | 12  | (2,6)  | 7                          | (3,0)  |
| <b>Troubles oculaires</b>                             | 44  | (9,5)  | 18                         | (7,6)  |
| Conjonctivite   | 16  | (3,5)  | 1                          | (0,4)  |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                    | 262   | (56,7) | 126                        | (53,2) |
| Malaise abdominal                                     | 6   | (1,3)  | 6                          | (2,5)  |
| Distension abdominale                                 | 17  | (3,7)  | 8                          | (3,4)  |
| Douleur abdominale                                    | 35  | (7,6)  | 13                         | (5,5)  |
| Douleur dans le haut de l'abdomen                     | 21  | (4,5)  | 11                         | (4,6)  |
| Stomatite aphteuse                                    | 6   | (1,3)  | 5                          | (2,1)  |
| Constipation  | 22  | (4,8)  | 2                          | (0,8)  |
| Diarrhée  | 123   | (26,6) | 59                         | (24,9) |
| Dyspepsie   | 15  | (3,2)  | 3                          | (1,3)  |
| Flatulence  | 19  | (4,1)  | 8                          | (3,4)  |
| Gastrite  | 11  | (2,4)  | 8                          | (3,4)  |
| Reflux gastro-œsophagien                              | 10  | (2,2)  | 3                          | (1,3)  |
| Hémorroïdes   | 14  | (3,0)  | 6                          | (2,5)  |
| Nausées   | 63  | (13,6) | 38                         | (16,0) |
| Vomissements  | 41  | (8,9)  | 26                         | (11,0) |
| <b>Troubles généraux et au site d'administration</b>  | 194   | (42,0) | 94                         | (39,7) |
| Asthénie  | 20  | (4,3)  | 9                          | (3,8)  |
| Douleur thoracique                                    | 17  | (3,7)  | 4                          | (1,7)  |
| Fatigue   | 56  | (12,1) | 14                         | (5,9)  |
| Œdème périphérique                                    | 16  | (3,5)  | 7                          | (3,0)  |
| Pyrexie   | 45  | (9,7)  | 33                         | (13,9) |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                       | 19  | (4,1)  | 11                         | (4,6)  |
| <b>Troubles du système immunitaire</b>                | 15  | (3,2)  | 6                          | (2,5)  |
| <b>Infections et infestations</b>                     | 328   | (71,0) | 153                        | (64,6) |
| Verrues anogénitales                                  | 18  | (3,9)  | 4                          | (1,7)  |
| Bronchite   | 56  | (12,1) | 16                         | (6,8)  |
| Cellulite   | 14  | (3,0)  | 5                          | (2,1)  |
| Folliculite   | 16  | (3,5)  | 2                          | (0,8)  |
| Gastro-entérite                                       | 26  | (5,6)  | 8                          | (3,4)  |
| Herpès génital  | 10  | (2,2)  | 6                          | (2,5)  |
| Herpès ( <i>herpes simplex</i> )                      | 16  | (3,5)  | 5                          | (2,1)  |
| Zona ( <i>herpes zoster</i> )                         | 34  | (7,4)  | 4                          | (1,7)  |
| Grippe  | 33  | (7,1)  | 10                         | (4,2)  |
| Rhinopharyngite                                       | 66  | (14,3) | 21                         | (8,9)  |
| Candidose œsophagienne                                | 4   | (0,9)  | 6                          | (2,5)  |
| Onychomycose  | 9   | (1,9)  | 5                          | (2,1)  |
| Candidose buccale                                     | 10  | (2,2)  | 23                         | (9,7)  |
| Pharyngite  | 18  | (3,9)  | 5                          | (2,1)  |
| Pneumonie   | 33  | (7,1)  | 12                         | (5,1)  |
| Infection des voies respiratoires                     | 19  | (4,1)  | 1                          | (0,4)  |

| Système organique, terme privilégié, %  | Études avec répartition au hasard (P018 et P019)        |        |                            |        |
|---|---|--------|----------------------------|--------|
|   | ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour<br>+ TFO<br>(N = 462) |        | Placebo + TFO<br>(N = 237) |        |
|   | n   | (%)    | n                          | (%)    |
| Rhinite   | 9   | (1,9)  | 6                          | (2,5)  |
| Sinusite  | 32  | (6,9)  | 10                         | (4,2)  |
| Infection dentaire  | 4   | (0,9)  | 5                          | (2,1)  |
| Infection des voies respiratoires supérieures   | 73  | (15,8) | 24                         | (10,1) |
| Infection urinaire  | 15  | (3,2)  | 12                         | (5,1)  |
| <b>Lésions, intoxications et complications d'une intervention</b>                         | 84  | (18,2) | 34                         | (14,3) |
| <b>Investigations</b>   | 38  | (8,2)  | 23                         | (9,7)  |
| Perte de poids  | 16  | (3,5)  | 9                          | (3,8)  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>   | 75  | (16,2) | 30                         | (12,7) |
| Anorexie  | 11  | (2,4)  | 7                          | (3,0)  |
| Diminution de l'appétit   | 12  | (2,6)  | 3                          | (1,3)  |
| Hyperlipidémie  | 12  | (2,6)  | 1                          | (0,4)  |
| <b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>                               | 151   | (32,7) | 55                         | (23,2) |
| Arthralgie  | 30  | (6,5)  | 10                         | (4,2)  |
| Dorsalgie   | 33  | (7,1)  | 10                         | (4,2)  |
| Spasmes musculaires   | 17  | (3,7)  | 8                          | (3,4)  |
| Douleur musculosquelettique   | 13  | (2,8)  | 2                          | (0,8)  |
| Myalgie   | 17  | (3,7)  | 10                         | (4,2)  |
| Douleur aux extrémités  | 31  | (6,7)  | 10                         | (4,2)  |
| <b>Tumeurs bénignes, malignes et de nature non précisée (y compris kystes et polypes)</b> | 70  | (15,2) | 19                         | (8,0)  |
| Papillome cutané  | 31  | (6,7)  | 9                          | (3,8)  |
| <b>Troubles du système nerveux</b>  | 156   | (33,8) | 68                         | (28,7) |
| Étourdissements   | 33  | (7,1)  | 6                          | (2,5)  |
| Céphalées   | 56  | (12,1) | 32                         | (13,5) |
| Hypoesthésie  | 10  | (2,2)  | 4                          | (1,7)  |
| Neuropathie périphérique  | 21  | (4,5)  | 9                          | (3,8)  |
| Paresthésie   | 11  | (2,4)  | 5                          | (2,1)  |
| <b>Troubles psychiatriques</b>  | 80  | (17,3) | 42                         | (17,7) |
| Anxiété   | 16  | (3,5)  | 9                          | (3,8)  |
| Dépression  | 18  | (3,9)  | 12                         | (5,1)  |
| Insomnie  | 32  | (6,9)  | 13                         | (5,5)  |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>   | 54  | (11,7) | 21                         | (8,9)  |
| <b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>                                   | 52  | (11,3) | 17                         | (7,2)  |
| Troubles de l'érection  | 11  | (2,4)  | 2                          | (0,8)  |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>                                | 99  | (21,4) | 48                         | (20,3) |
| Asthme  | 8   | (1,7)  | 5                          | (2,1)  |
| Toux  | 32  | (6,9)  | 14                         | (5,9)  |
| Douleur oropharyngée  | 15  | (3,2)  | 9                          | (3,8)  |
| Congestion des sinus  | 5   | (1,1)  | 5                          | (2,1)  |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>                                     | 171   | (37,0) | 70                         | (29,5) |
| Eczéma  | 8   | (1,7)  | 8                          | (3,4)  |
| Érythème  | 11  | (2,4)  | 4                          | (1,7)  |
| Lipodystrophie acquise  | 16  | (3,5)  | 5                          | (2,1)  |
| Sudation nocturne   | 15  | (3,2)  | 5                          | (2,1)  |
| Prurit  | 18  | (3,9)  | 10                         | (4,2)  |
| Éruption cutanée  | 41  | (8,9)  | 10                         | (4,2)  |
| Lésions cutanées  | 16  | (3,5)  | 2                          | (0,8)  |
| <b>Troubles vasculaires</b>   | 54  | (11,7) | 20                         | (8,4)  |
| Hypertension  | 35  | (7,6)  | 9                          | (3,8)  |

### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 2 %)**

Les effets indésirables modérés ou graves reliés au médicament rapportés chez moins de 2 % des patients ayant déjà été traités (n = 462) recevant ISENTRESS® + TFO sont présentés ci-dessous selon le système organique concerné :

#### **Troubles généraux et au site d'administration**

Asthénie, fatigue, pyrexie, frissons, œdème du visage, œdème périphérique

#### **Troubles cardiaques**

Extrasystoles ventriculaires

#### **Troubles auditifs et labyrinthiques**

Vertiges

#### **Troubles oculaires**

Altération de la vue

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Diarrhée, nausées, douleur abdominale, distension abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, vomissements, constipation, malaise abdominal, dyspepsie, flatulence, gastrite, reflux gastro-œsophagien, sécheresse buccale, éructation

#### **Troubles hépatobiliaires**

Hépatite

#### **Troubles du système immunitaire**

Hypersensibilité médicamenteuse

#### **Infections et infestations**

Herpès (*herpes simplex*), herpès génital, gastro-entérite

#### **Investigations**

Gain de poids, perte de poids

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Diabète, dyslipidémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit

#### **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Arthralgie, myalgie, dorsalgie, douleur musculosquelettique, ostéoporose, polyarthrite

#### **Troubles du système nerveux**

Étourdissements, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalées de tension, tremblements

#### **Troubles psychiatriques**

Dépression, insomnie, anxiété

**Troubles rénaux et urinaires**

Néphrite, lithiase rénale, nycturie, insuffisance rénale, néphrite tubulo-interstitielle

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**

Gynécomastie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Épistaxis

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Lipodystrophie acquise, éruption cutanée, hyperhidrose, dermatite acnéiforme, érythème, lipohypertrophie, sudation nocturne, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, xérodermie, prurigo, lipoatrophie, prurit

**Interruption du traitement**

Dans l'analyse des données regroupées de 2 études (protocoles 018 et 019), les taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables ont été de 4,5 % chez les patients recevant ISENTRESS® + TFO et de 5,5 % chez les patients recevant le placebo + TFO.

**Effets indésirables graves**

Les effets indésirables graves suivants reliés au médicament ont été rapportés au cours des études cliniques : gastrite, hépatite, insuffisance rénale, herpès génital et surdosage accidentel.

**Résultats anormaux des analyses de laboratoire**

Le tableau 2 présente le pourcentage des adultes ayant déjà été traités et ayant reçu (conjointement avec un TFO) ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour ou un placebo dans 2 études cliniques (protocoles 018 et 019), chez qui certaines anomalies dans les constantes biologiques de grades 2 à 4 correspondant à une aggravation de l'état ont été observées depuis le début de l'étude.

**Tableau 2 – Certaines des anomalies dans les constantes biologiques rapportées chez les patients ayant déjà été traités (≥ 2 %)**

| Constante biologique<br>Terme privilégié               | Limites           | Grade   | Études avec répartition au hasard<br>(P018 et P019)           |                             |
|--|-------------------|---------|---|-----------------------------|
|  |                   |         | ISENTRESS® à<br>400 mg<br>2 fois par jour<br>(N = 462)<br>(%) | Placebo<br>(N = 237)<br>(%) |
| <b>Tests de laboratoire – hématologie</b>              |                   |         |   |                             |
| Nombre absolu de neutrophiles (10 <sup>9</sup> /L)     | 0,75 – 0,999      | Grade 2 | (4,1)   | (5,9)                       |
|  | 0,50 – 0,749      | Grade 3 | (3,0)   | (3,4)                       |
| Hémoglobine (mmol/L)                                   | 1,16 – 1,31       | Grade 2 | (1,3)   | (2,5)                       |
| Nombre de plaquettes (10 <sup>9</sup> /L)              | 50 – 99,999       | Grade 2 | (3,5)   | (5,1)                       |
| <b>Tests de laboratoire – chimie du sang</b>           |                   |         |   |                             |
| LDL-C sérique à jeun (non aléatoire) (mmol/L)          | 4,13 – 4,90       | Grade 2 | (14,5)  | (8,2)                       |
|  | ≥ 4,91            | Grade 3 | (6,5)   | (6,5)                       |
| Cholestérol sérique à jeun (non aléatoire) (mmol/L)    | 6,20 – 7,77       | Grade 2 | (20,6)  | (16,9)                      |
|  | > 7,77            | Grade 3 | (11,0)  | (6,2)                       |
| Triglycérides sériques à jeun (non aléatoire) (mmol/L) | 5,65 – 8,48       | Grade 2 | (9,6)   | (10,3)                      |
|  | 8,49 – 13,56      | Grade 3 | (6,3)   | (5,8)                       |
|  | > 13,56           | Grade 4 | (4,5)   | (2,2)                       |
| Glucose sérique à jeun (non aléatoire) (mmol/L)        | 6,95 – 13,88      | Grade 2 | (11,3)  | (7,5)                       |
|  | 13,89 – 27,75     | Grade 3 | (2,9)   | (1,3)                       |
| Bilirubine sérique totale                              | 1,6 – 2,5 x LSN   | Grade 2 | (5,6)   | (3,0)                       |
|  | 2,6 – 5,0 x LSN   | Grade 3 | (3,0)   | (2,5)                       |
| Créatinine sérique                                     | 1,4 – 1,8 x LSN   | Grade 2 | (3,3)   | (3,0)                       |
| Aspartate aminotransférase sérique                     | 2,6 – 5,0 x LSN   | Grade 2 | (9,5)   | (8,5)                       |
|  | 5,1 – 10,0 x LSN  | Grade 3 | (4,3)   | (3,0)                       |
| Alanine aminotransférase sérique                       | 2,6 – 5,0 x LSN   | Grade 2 | (10,8)  | (9,7)                       |
|  | 5,1 – 10,0 x LSN  | Grade 3 | (4,8)   | (2,5)                       |
| Phosphatase alcaline sérique                           | 2,6 – 5,0 x LSN   | Grade 2 | (2,2)   | (0,4)                       |
| Amylase pancréatique sérique                           | 2,1 – 5,0 x LSN   | Grade 3 | (4,6)   | (3,0)                       |
| Lipase sérique   | 1,6 – 3,0 x LSN   | Grade 2 | (5,9)   | (3,8)                       |
|  | 3,1 – 5,0 x LSN   | Grade 3 | (2,0)   | (0,8)                       |
| Créatine kinase sérique                                | 6,0 – 9,9 x LSN   | Grade 2 | (2,6)   | (2,1)                       |
|  | 10,0 – 19,9 x LSN | Grade 3 | (4,1)   | (2,5)                       |
|  | ≥ 20,0 x LSN      | Grade 4 | (3,0)   | (1,3)                       |
| LSN = Limite supérieure de la normale                  |                   |         |   |                             |

### Effets indésirables chez les patients n'ayant jamais été traités

L'évaluation de l'innocuité d'ISENTRESS® chez les patients n'ayant jamais été traités est fondée sur les données d'une étude menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif, l'étude STARTMRK (protocole 021). Dans le cadre de cette étude, des patients n'ayant jamais été traités ont été répartis afin de recevoir ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour en association avec une dose fixe d'emtricitabine à 200 mg et de ténofovir à 245 mg (n = 281), ou l'éfavirenz à 600 mg au coucher + emtricitabine (+) ténofovir (n = 282). Au cours de la phase

de traitement à double insu, le suivi totalisait 830 patients-années dans le groupe recevant ISENTRESS<sup>®</sup> à 400 mg deux fois par jour + emtricitabine (+) ténofovir et 788 patients-années dans le groupe recevant l'éfavirenz à 600 mg au coucher + emtricitabine (+) ténofovir.

Le nombre de patients (%) présentant des effets indésirables cliniques ou des effets indésirables reliés au médicament était moins élevé dans le groupe recevant ISENTRESS<sup>®</sup> que dans celui recevant l'éfavirenz, d'après les valeurs nominales de p (0,109 et < 0,001, respectivement).

Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment rapportés (> 10 % dans l'un ou l'autre des groupes), indépendamment de la gravité et du lien de causalité, chez les patients traités au moyen d'ISENTRESS<sup>®</sup> + emtricitabine (+) ténofovir, comparativement aux patients traités avec l'éfavirenz + emtricitabine (+) ténofovir, étaient les suivants (fréquences respectives) : diarrhée (23,1 % et 27,0 %), nausées (16,4 % et 13,5 %), vomissements (7,5 % et 10,3 %), céphalées (23,5 % et 27,0 %), fatigue (8,2 % et 12,8 %), grippe (9,3 % et 12,8 %), rhinopharyngite (22,1 % et 18,1 %), infection des voies respiratoires supérieures (18,9 % et 18,4 %), arthralgie (7,8 % et 11,0 %), étourdissements (8,9 % et 37,6 %), rêves étranges (7,1 % et 13,1 %), insomnie (13,9 % et 12,4 %), toux (14,9 % et 10,3 %), pyrexie (13,5 % et 12,1 %) et éruptions cutanées (7,5 % et 13,1 %).

Les effets indésirables cliniques mentionnés ci-dessous sont présentés indépendamment du lien de causalité et ont été considérés comme légers, modérés ou graves par les investigateurs.

Le tableau 3 présente les effets indésirables cliniques légers, modérés ou graves survenus chez  $\geq 2$  % des adultes n'ayant jamais été traités, ayant reçu l'un ou l'autre des traitements à l'étude.

**Tableau 3 – Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables, indépendamment de la gravité et du lien de causalité, survenus chez ≥ 2 % des adultes n’ayant jamais été traités, ayant reçu l’un ou l’autre des traitements à l’étude**

| Système organique, terme privilégié, %                | Étude 021 (étude avec répartition aléatoire)        |        |  |        |
|---|---|--------|--|--------|
|   | ISENTRESS® à 400 mg<br>2 fois par jour<br>(N = 281) |        | Éfavirenz à 600 mg q.h.s.<br>(N = 282) |        |
|   | n   | (%)    | n                                      | (%)    |
| Patients ayant présenté au moins un effet indésirable | 268   | (95,4) | 276                                    | (97,9) |
| Patients n’ayant présenté aucun effet indésirable     | 13  | (4,6)  | 6                                      | (2,1)  |
| <b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>   | 19  | (6,8)  | 9                                      | (3,2)  |
| Lymphadénopathie                                      | 11  | (3,9)  | 4                                      | (1,4)  |
| <b>Troubles cardiaques</b>                            | 13  | (4,6)  | 14                                     | (5,0)  |
| <b>Troubles auditifs et labyrinthiques</b>            | 25  | (8,9)  | 25                                     | (8,9)  |
| Vertiges  | 7   | (2,5)  | 13                                     | (4,6)  |
| <b>Troubles oculaires</b>                             | 16  | (5,7)  | 33                                     | (11,7) |
| Conjonctivite   | 6   | (2,1)  | 11                                     | (3,9)  |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                    | 156   | (55,5) | 167                                    | (59,2) |
| Distension abdominale                                 | 9   | (3,2)  | 6                                      | (2,1)  |
| Douleur abdominale                                    | 20  | (7,1)  | 17                                     | (6,0)  |
| Douleur dans le haut de l’abdomen                     | 6   | (2,1)  | 12                                     | (4,3)  |
| Constipation  | 3   | (1,1)  | 6                                      | (2,1)  |
| Diarrhée  | 65  | (23,1) | 76                                     | (27,0) |
| Dyspepsie   | 21  | (7,5)  | 12                                     | (4,3)  |
| Flatulence  | 13  | (4,6)  | 19                                     | (6,7)  |
| Gastrite  | 9   | (3,2)  | 10                                     | (3,5)  |
| Reflux gastro-œsophagien                              | 8   | (2,8)  | 7                                      | (2,5)  |
| Hémorroïdes   | 8   | (2,8)  | 6                                      | (2,1)  |
| Nausées   | 46  | (16,4) | 38                                     | (13,5) |
| Douleur dentaire                                      | 6   | (2,1)  | 4                                      | (1,4)  |
| Vomissements  | 21  | (7,5)  | 29                                     | (10,3) |
| <b>Troubles généraux et au site d’administration</b>  | 88  | (31,3) | 119                                    | (42,2) |
| Asthénie  | 16  | (5,7)  | 15                                     | (5,3)  |
| Douleur thoracique                                    | 6   | (2,1)  | 12                                     | (4,3)  |
| Frissons  | 6   | (2,1)  | 7                                      | (2,5)  |
| Fatigue   | 23  | (8,2)  | 36                                     | (12,8) |
| Syndrome pseudo-grippal                               | 5   | (1,8)  | 10                                     | (3,5)  |
| Malaise   | 5   | (1,8)  | 6                                      | (2,1)  |
| Œdème périphérique                                    | 4   | (1,4)  | 7                                      | (2,5)  |
| Douleur   | 11  | (3,9)  | 7                                      | (2,5)  |
| Pyrexie   | 38  | (13,5) | 34                                     | (12,1) |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                       | 9   | (3,2)  | 3                                      | (1,1)  |
| <b>Troubles du système immunitaire</b>                | 12  | (4,3)  | 10                                     | (3,5)  |
| <b>Infections et infestations</b>                     | 214   | (76,2) | 211                                    | (74,8) |
| Acarodermatite  | 7   | (2,5)  | 5                                      | (1,8)  |
| Verrues anogénitales                                  | 4   | (1,4)  | 10                                     | (3,5)  |
| Tinea corporis  | 3   | (1,1)  | 7                                      | (2,5)  |
| Bronchite   | 23  | (8,2)  | 28                                     | (9,9)  |
| Infection de l’oreille                                | 6   | (2,1)  | 5                                      | (1,8)  |
| Folliculite   | 8   | (2,8)  | 6                                      | (2,1)  |
| Gastro-entérite                                       | 10  | (3,6)  | 15                                     | (5,3)  |
| Herpès génital  | 11  | (3,9)  | 12                                     | (4,3)  |
| Herpès ( <i>herpes simplex</i> )                      | 10  | (3,6)  | 11                                     | (3,9)  |
| Zona ( <i>herpes zoster</i> )                         | 14  | (5,0)  | 14                                     | (5,0)  |
| Grippe  | 26  | (9,3)  | 36                                     | (12,8) |
| Rhinopharyngite                                       | 62  | (22,1) | 51                                     | (18,1) |
| Onychomycose  | 9   | (3,2)  | 13                                     | (4,6)  |
| Candidose buccale                                     | 6   | (2,1)  | 4                                      | (1,4)  |

| Système organique, terme privilégié, %  | Étude 021 (étude avec répartition aléatoire)        |        |  |        |
|---|---|--------|--|--------|
|   | ISENTRESS® à 400 mg<br>2 fois par jour<br>(N = 281) |        | Éfavirenz à 600 mg q.h.s.<br>(N = 282) |        |
|   | n   | (%)    | n                                      | (%)    |
| Herpès buccal   | 5   | (1,8)  | 9                                      | (3,2)  |
| Otite moyenne   | 5   | (1,8)  | 6                                      | (2,1)  |
| Pharyngite  | 23  | (8,2)  | 23                                     | (8,2)  |
| Pneumonie   | 8   | (2,8)  | 8                                      | (2,8)  |
| Infections des voies respiratoires  | 3   | (1,1)  | 6                                      | (2,1)  |
| Rhinite   | 8   | (2,8)  | 9                                      | (3,2)  |
| Syphilis secondaire   | 6   | (2,1)  | 3                                      | (1,1)  |
| Sinusite  | 21  | (7,5)  | 23                                     | (8,2)  |
| Syphilis  | 11  | (3,9)  | 12                                     | (4,3)  |
| Pied d'athlète  | 7   | (2,5)  | 6                                      | (2,1)  |
| Amygdalite  | 9   | (3,2)  | 7                                      | (2,5)  |
| Infection des voies respiratoires supérieures   | 53  | (18,9) | 52                                     | (18,4) |
| Infection urinaire  | 5   | (1,8)  | 9                                      | (3,2)  |
| <b>Lésions, intoxications et complications d'une intervention</b>                               | 48  | (17,1) | 53                                     | (18,8) |
| Contusion   | 4   | (1,4)  | 8                                      | (2,8)  |
| Claquage musculaire   | 3   | (1,1)  | 7                                      | (2,5)  |
| <b>Investigations</b>   | 17  | (6,0)  | 24                                     | (8,5)  |
| Perte de poids  | 6   | (2,1)  | 10                                     | (3,5)  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>   | 30  | (10,7) | 44                                     | (15,6) |
| Diminution de l'appétit   | 11  | (3,9)  | 19                                     | (6,7)  |
| Hyperlipidémie  | 1   | (0,4)  | 6                                      | (2,1)  |
| Hypertriglycéridémie  | 1   | (0,4)  | 6                                      | (2,1)  |
| <b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>                                     | 82  | (29,2) | 97                                     | (34,4) |
| Arthralgie  | 22  | (7,8)  | 31                                     | (11,0) |
| Dorsalgie   | 26  | (9,3)  | 27                                     | (9,6)  |
| Spasmes musculaires   | 2   | (0,7)  | 7                                      | (2,5)  |
| Douleur musculosquelettique   | 4   | (1,4)  | 6                                      | (2,1)  |
| Myalgie   | 9   | (3,2)  | 14                                     | (5,0)  |
| Douleur cervicale   | 8   | (2,8)  | 2                                      | (0,7)  |
| Douleur aux extrémités  | 13  | (4,6)  | 10                                     | (3,5)  |
| <b>Tumeurs de nature bénigne, maligne ou non précisée (y compris les kystes et les polypes)</b> | 23  | (8,2)  | 28                                     | (9,9)  |
| Sarcome de Kaposi relié au SIDA   | 1   | (0,4)  | 6                                      | (2,1)  |
| Papillome cutané  | 10  | (3,6)  | 8                                      | (2,8)  |
| <b>Troubles du système nerveux</b>  | 112   | (39,9) | 175                                    | (62,1) |
| Étourdissements   | 25  | (8,9)  | 106                                    | (37,6) |
| Céphalées   | 66  | (23,5) | 76                                     | (27,0) |
| Migraine  | 7   | (2,5)  | 3                                      | (1,1)  |
| Paresthésie   | 7   | (2,5)  | 8                                      | (2,8)  |
| Somnolence  | 3   | (1,1)  | 22                                     | (7,8)  |
| <b>Troubles psychiatriques</b>  | 92  | (32,7) | 120                                    | (42,6) |
| Rêves étranges  | 20  | (7,1)  | 37                                     | (13,1) |
| Anxiété   | 21  | (7,5)  | 23                                     | (8,2)  |
| Dépression  | 25  | (8,9)  | 25                                     | (8,9)  |
| Insomnie  | 39  | (13,9) | 35                                     | (12,4) |
| Cauchemars  | 9   | (3,2)  | 15                                     | (5,3)  |
| Troubles du sommeil   | 1   | (0,4)  | 6                                      | (2,1)  |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>   | 21  | (7,5)  | 19                                     | (6,7)  |
| Dysurie   | 8   | (2,8)  | 2                                      | (0,7)  |
| <b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>   | 31  | (11,0) | 34                                     | (12,1) |
| Troubles de l'érection  | 10  | (3,6)  | 4                                      | (1,4)  |

| Système organique, terme privilégié, %                     | Étude 021 (étude avec répartition aléatoire)        |        |  |        |
|--|---|--------|--|--------|
|  | ISENTRESS® à 400 mg<br>2 fois par jour<br>(N = 281) |        | Éfavirenz à 600 mg q.h.s.<br>(N = 282) |        |
|  | n   | (%)    | n                                      | (%)    |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b> | 97  | (34,5) | 80                                     | (28,4) |
| Asthme   | 1   | (0,4)  | 6                                      | (2,1)  |
| Toux   | 42  | (14,9) | 29                                     | (10,3) |
| Dyspnée  | 5   | (1,8)  | 8                                      | (2,8)  |
| Congestion nasale  | 13  | (4,6)  | 7                                      | (2,5)  |
| Douleur oropharyngée                                       | 20  | (7,1)  | 13                                     | (4,6)  |
| Toux productive  | 8   | (2,8)  | 3                                      | (1,1)  |
| Rhinite allergique   | 12  | (4,3)  | 6                                      | (2,1)  |
| Rhinorrhée   | 10  | (3,6)  | 10                                     | (3,5)  |
| Congestion des sinus                                       | 5   | (1,8)  | 10                                     | (3,5)  |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>      | 92  | (32,7) | 133                                    | (47,2) |
| Acné   | 10  | (3,6)  | 5                                      | (1,8)  |
| Dermatite  | 8   | (2,8)  | 8                                      | (2,8)  |
| Dermatite allergique                                       | 1   | (0,4)  | 8                                      | (2,8)  |
| Eczéma   | 7   | (2,5)  | 5                                      | (1,8)  |
| Sudation nocturne  | 9   | (3,2)  | 2                                      | (0,7)  |
| Prurit   | 12  | (4,3)  | 12                                     | (4,3)  |
| Éruption cutanée   | 21  | (7,5)  | 37                                     | (13,1) |
| Éruption maculo-papuleuse                                  | 2   | (0,7)  | 9                                      | (3,2)  |
| Éruption papuleuse   | 5   | (1,8)  | 7                                      | (2,5)  |
| Dermatite séborrhéique                                     | 2   | (0,7)  | 9                                      | (3,2)  |
| Lésions cutanées   | 8   | (2,8)  | 6                                      | (2,1)  |
| <b>Troubles vasculaires</b>                                | 20  | (7,1)  | 24                                     | (8,5)  |
| Hypertension   | 15  | (5,3)  | 16                                     | (5,7)  |

### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 2 %)**

Les effets indésirables cliniques modérés ou graves reliés au médicament rapportés chez moins de 2 % des patients n'ayant jamais été traités (n = 281) recevant ISENTRESS® + emtricitabine (+) ténofovir sont présentés ci-dessous selon le système organique concerné :

#### **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique**

Douleur ganglionnaire, neutropénie, anémie, lymphadénopathie

#### **Troubles auditifs et labyrinthiques**

Acouphène, vertiges

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Diarrhée, douleur abdominale, vomissements, douleur dans le haut de l'abdomen, dyspepsie, duodénite érosive, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale

#### **Troubles généraux et au site d'administration**

Fatigue, asthénie, masse sous-mandibulaire

#### **Troubles hépatiques et biliaires**

Hépatite alcoolique

### **Troubles du système immunitaire**

Syndrome de reconstitution immunitaire

### **Infections et infestations**

Zona (*herpes zoster*), gastro-entérite, folliculite, abcès des ganglions lymphatiques

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Diminution de l'appétit, hypercholestérolémie

### **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Arthrite, douleur cervicale

### **Troubles du système nerveux**

Étourdissements, hypersomnie, somnolence, troubles de la mémoire

### **Troubles psychiatriques**

Rêves étranges, cauchemars, anxiété, troubles mentaux, confusion, dépression, dépression majeure

### **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**

Troubles de l'érection

### **Troubles rénaux et urinaires**

Lithiase rénale

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Acné, alopecie, lésions cutanées, lipotrophie

### **Interruption du traitement**

Au cours de l'étude P021, le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables (cliniques et biologiques) était de 4,6 % chez les patients recevant ISENTRESS® + emtricitabine (+) ténofovir et de 8,5 % chez les patients recevant l'éfavirenz + emtricitabine (+) ténofovir.

### **Effets indésirables graves**

Les effets indésirables graves suivants liés au médicament ont été rapportés au cours de l'étude P021 : anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, troubles mentaux, tentative de suicide.

### **Effets indésirables touchant le SNC**

Chez les patients n'ayant jamais été traités (P021), le taux d'effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC), défini par la proportion de patients présentant au moins un des symptômes liés au SNC (énoncés ci-dessous), était significativement moins élevé dans le groupe recevant ISENTRESS® + emtricitabine (+) ténofovir que dans le groupe recevant

l'Éfavirenz + emtricitabine (+) ténofovir ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  et  $p < 0,001$  pour le taux cumulatif aux semaines 8, 48, 96 et 156, respectivement). Dans les groupes traités avec ISENTRESS<sup>®</sup> et l'Éfavirenz, le pourcentage de patients présentant au moins un symptôme relié au SNC était de 20,3 % et 52,1 %, respectivement, à la semaine 8, de 26,3 % et 58,5 %, respectivement, à la semaine 48, de 28,8 % et 60,6 %, respectivement, à la semaine 96 et de 31,3 % et 62,4 %, respectivement, à la semaine 156. Les effets indésirables reliés au SNC inclus dans l'analyse étaient les suivants : étourdissements, insomnie, troubles de la concentration, somnolence, dépression, cauchemars, confusion, pensées suicidaires, troubles du système nerveux, troubles psychotiques, rêves étranges, tentative de suicide, psychose aiguë, délire, altération de l'état de conscience, hallucinations, hallucinations auditives, suicide et dépression majeure.

**Tableau 4 – Nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables cliniques (fréquence > 0 % dans au moins un groupe de traitement) pour les classes de système-organe suivantes : Troubles du système nerveux et Troubles psychiatriques – Semaines 96 et 156, respectivement**

|   | Étude 021 avec répartition aléatoire                  |        |                              |        |  |        |                                 |        |
|---|---|--------|------------------------------|--------|--|--------|---------------------------------|--------|
|   | ISENTRESS <sup>®</sup><br>à 400 mg<br>2 fois par jour |        | Éfavirenz à 600 mg<br>q.h.s. |        | ISENTRESS <sup>®</sup><br>à 400 mg<br>2 fois par jour. |        | Éfavirenz<br>à 600 mg<br>q.h.s. |        |
|   | (N = 281)   |        | (N = 282)                    |        | (N = 281)  |        | (N = 282)                       |        |
|   | n   | (%)    | n                            | (%)    | n  | (%)    | n                               | (%)    |
| Patients ayant présenté au moins un effet indésirable | 81  | (28,8) | 171                          | (60,6) | 88   | (31,3) | 176                             | (62,4) |
| Patients n'ayant présenté aucun effet indésirable     | 200   | (71,2) | 111                          | (39,4) | 193  | (68,7) | 106                             | (37,6) |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                    | 24  | (8,5)  | 120                          | (42,6) | 26   | (9,3)  | 122                             | (43,3) |
| Étourdissements                                       | 23  | (8,2)  | 104                          | (36,9) | 25   | (8,9)  | 106                             | (37,6) |
| Trouble du système nerveux                            | 0   | (0,0)  | 3                            | (1,1)  | 0  | (0,0)  | 3                               | (1,1)  |
| Somnolence  | 3   | (1,1)  | 22                           | (7,8)  | 3  | (1,1)  | 22                              | (7,8)  |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                        | 66  | (23,5) | 86                           | (30,5) | 74   | (26,3) | 92                              | (32,6) |
| Rêves étranges  | 21  | (7,5)  | 37                           | (13,1) | 20   | (7,1)  | 37                              | (13,1) |
| Confusion   | 1   | (0,4)  | 1                            | (0,4)  | 1  | (0,4)  | 1                               | (0,4)  |
| Humeur dépressive                                     | 2   | (0,7)  | 5                            | (1,8)  | 2  | (0,7)  | 5                               | (1,8)  |
| Dépression  | 17  | (6,0)  | 17                           | (6,0)  | 24   | (8,5)  | 23                              | (8,2)  |
| Symptômes dépressifs                                  | 0   | (0,0)  | 1                            | (0,4)  | 0  | (0,0)  | 1                               | (0,4)  |
| Hallucination auditive                                | 0   | (0,0)  | 1                            | (0,4)  | 0  | (0,0)  | 1                               | (0,4)  |
| Hallucination visuelle                                | 0   | (0,0)  | 1                            | (0,4)  | 0  | (0,0)  | 1                               | (0,4)  |
| Insomnie  | 34  | (12,1) | 31                           | (11,0) | 37   | (13,2) | 35                              | (12,4) |
| Dépression majeure                                    | 2   | (0,7)  | 0                            | (0,0)  | 2  | (0,7)  | 0                               | (0,0)  |
| Cauchemars  | 8   | (2,8)  | 14                           | (5,0)  | 9  | (3,2)  | 15                              | (5,3)  |
| Troubles psychotiques                                 | 1   | (0,4)  | 0                            | (0,0)  | 1  | (0,4)  | 0                               | (0,0)  |
| Comportement suicidaire                               | 0   | (0,0)  | 1                            | (0,4)  | 0  | (0,0)  | 1                               | (0,4)  |
| Pensées suicidaires                                   | 0   | (0,0)  | 1                            | (0,4)  | 1  | (0,4)  | 1                               | (0,4)  |
| Tentative de suicide                                  | 1   | (0,4)  | 0                            | (0,0)  | 3  | (1,1)  | 0                               | (0,0)  |

Même si un sujet présentait deux effets indésirables cliniques ou plus, il n'a été compté qu'une seule fois dans une catégorie donnée. Un même sujet peut se trouver dans différentes catégories.

## Résultats anormaux des analyses de laboratoire

Le tableau 5 présente le pourcentage des adultes n'ayant jamais été traités et ayant reçu (conjointement avec l'emtricitabine (+) ténofovir) ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour ou l'éfavirenz dans l'étude P021, chez qui certaines anomalies dans les constantes biologiques de grades 2 à 4 correspondant à une aggravation de l'état ont été observées depuis le début de l'étude.

**Tableau 5 – Certaines des anomalies dans les constantes biologiques rapportées chez les patients n'ayant jamais été traités (≥ 2 %)**

| Constante biologique<br>Terme privilégié                     | Limites          | Grade   | Étude P021 avec répartition aléatoire                         |   |
|--|------------------|---------|---|---|
|  |                  |         | ISENTRESS® à 400 mg<br>deux fois par jour<br>(N = 281)<br>(%) | Éfavirenz à 600 mg q.h.s.<br>(N = 282)<br>(%) |
| <b>Tests de laboratoire – hématologie</b>                    |                  |         |   |   |
| Nombre absolu de neutrophiles (10 <sup>9</sup> /L)           | 0,75 – 0,999     | Grade 2 | (3,2)   | (4,7)   |
|  | 0,50 – 0,749     | Grade 3 | (2,1)   | (1,1)   |
| <b>Tests de laboratoire – chimie du sang</b>                 |                  |         |   |   |
| LDL-C sérique à jeun (non aléatoire) (mmol/L)                | 4,13 – 4,90      | Grade 2 | (6,6)   | (12,2)  |
|  | ≥ 4,91           | Grade 3 | (1,5)   | (7,3)   |
| Cholestérol sérique à jeun (non aléatoire) (mmol/L)          | 6,20 – 7,77      | Grade 2 | (8,0)   | (17,2)  |
|  | > 7,77           | Grade 3 | (0,0)   | (4,5)   |
| Triglycérides sériques à jeun (non aléatoire) (mmol/L)       | 5,65 – 8,48      | Grade 2 | (1,1)   | (4,5)   |
| Glucose sérique à jeun (non aléatoire) (mmol/L)              | 6,95 – 13,88     | Grade 2 | (4,0)   | (5,3)   |
| Bilirubine sérique totale                                    | 1,6 – 2,5 x LSN  | Grade 2 | (4,6)   | (0,0)   |
| Aspartate aminotransférase sérique                           | 2,6 – 5,0 x LSN  | Grade 2 | (4,6)   | (6,8)   |
|  | 5,1 – 10,0 x LSN | Grade 3 | (2,8)   | (2,5)   |
| Alanine aminotransférase sérique                             | 2,6 – 5,0 x LSN  | Grade 2 | (9,6)   | (9,3)   |
| Phosphatase alcaline sérique (UI [phosphatase alcaline] / L) | 2,6 – 5,0 x LSN  | Grade 2 | (1,1)   | (2,9)   |
| LSN = Limite supérieure de la normale                        |                  |         |   |   |

Pendant les 144 semaines de traitement, ISENTRESS® n'a eu qu'un effet minimal sur les taux sériques de lipides, se traduisant par une légère augmentation du cholestérol total et du LDL-C et une diminution des triglycérides sériques. Le groupe traité au moyen de l'éfavirenz présentait, quant à lui, une variation moyenne nettement plus élevée du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol non lié aux HDL et du LDL-C, par rapport aux valeurs initiales. Une légère hausse du HDL-C a été observée dans les deux groupes, cette hausse étant toutefois nettement plus marquée dans le groupe recevant l'éfavirenz.

## **Effets indésirables particuliers**

### **Autres tumeurs bénignes, malignes ou de nature non précisée**

Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients ayant déjà été traités qui ont amorcé un traitement au moyen d'ISENTRESS<sup>®</sup>, ou d'un placebo, conjointement avec un TFO ainsi que chez des patients qui ont amorcé un traitement au moyen d'ISENTRESS<sup>®</sup>, ou de l'éfavirenz, conjointement avec l'emtricitabine (+) ténofovir; dans plusieurs cas, il s'agissait d'une récurrence. Les types et les taux de certains cancers étaient analogues à ceux attendus dans une population de patients hautement immunodéprimés (de nombreux sujets avaient un nombre de cellules CD4+ inférieur à 50 cellules/mm<sup>3</sup> et la plupart avaient reçu un diagnostic de SIDA). Au cours de ces études, le risque de cancer était similaire dans le groupe recevant ISENTRESS<sup>®</sup> et dans celui recevant le traitement comparateur.

### **Autres troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Des anomalies de grades 2 à 4 ont été observées pour la créatine kinase chez des sujets traités au moyen d'ISENTRESS<sup>®</sup> (voir le tableau 2). Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. ISENTRESS<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les personnes qui présentent un risque accru de myopathie ou de rhabdomyolyse, tels les patients qui reçoivent conjointement des médicaments connus pour causer de tels effets.

### **Éruption cutanée**

Une éruption cutanée a été observée à une fréquence supérieure chez les patients ayant déjà été traités recevant un traitement composé d'ISENTRESS<sup>®</sup> et du darunavir, comparativement aux patients recevant ISENTRESS<sup>®</sup> ou le darunavir seuls. Cependant, la fréquence d'une éruption cutanée attribuée au médicament était similaire dans les trois groupes. Dans tous les cas, l'éruption cutanée était d'intensité légère ou modérée et n'a pas limité le traitement; on n'a observé aucun abandon en raison d'une éruption cutanée.

## **Patients présentant des maladies concomitantes**

### **Patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C, ou les deux**

Dans les études de phase III, les patients ayant déjà été traités (N = 114/699, ou 16 %) et n'ayant jamais été traités (N = 34/563, ou 6 %) présentant une hépatite chronique évolutive (mais non une hépatite aiguë) de type B ou C, ou les deux, pouvaient participer à l'étude si les résultats des épreuves de la fonction hépatique au début de l'étude ne dépassaient pas 5 fois la limite supérieure de la normale. En règle générale, le profil d'innocuité d'ISENTRESS<sup>®</sup> chez les patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C était analogue à celui des patients non infectés par ces virus, bien que, dans les deux groupes de traitement, la fréquence des anomalies dans les taux d'ASAT et d'ALAT était un peu plus élevée dans le sous-groupe de sujets co-infectés. Chez les patients ayant déjà été traités, des anomalies dans les constantes biologiques de grade 2 ou supérieur ont été observées; une aggravation des taux d'ASAT, d'ALAT ou de bilirubine totale, par rapport au grade initial, a été observée respectivement chez 30 %, 38 % et 14 % des patients co-infectés recevant ISENTRESS<sup>®</sup>, comparativement à 11 %, 13 % et 9 %, respectivement, chez les autres types de patients traités avec ISENTRESS<sup>®</sup>. Chez les patients n'ayant jamais été traités (P021), des anomalies dans les constantes biologiques de grade 2 ou supérieur ont également été observées; une aggravation des taux d'ASAT, d'ALAT ou de bilirubine totale, par rapport au grade initial, a été observée respectivement chez 17 %, 33 % et 17 % des patients co-infectés traités au

moyen d'ISENTRESS<sup>®</sup>, comparativement à 8 %, 10 % et 5 %, respectivement, chez les autres types de patients traités avec ISENTRESS<sup>®</sup>.

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation du produit, indépendamment de la relation de cause à effet :

#### **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique**

Thrombopénie

#### **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Rhabdomyolyse

#### **Troubles du système nerveux**

Ataxie cérébelleuse

#### **Troubles psychiatriques**

Dépression (en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique), y compris pensées et comportements suicidaires, paranoïa

#### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Syndrome de Stevens-Johnson, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP) et il n'inhibe pas *in vitro* (concentration inhibitrice 50 % [CI<sub>50</sub>] > 100 µM) les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A. De plus, le raltégravir ne s'est pas révélé *in vitro* un inducteur du CYP3A4. Une étude sur l'interaction médicamenteuse avec le midazolam a confirmé la faible tendance du raltégravir à altérer *in vivo* la pharmacocinétique des agents métabolisés par le CYP3A4, en démontrant l'absence d'effet significatif du raltégravir sur la pharmacocinétique du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4.

De même, le raltégravir n'a pas inhibé (CI<sub>50</sub> > 50 µM) les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) évaluées (UGT1A1, UGT2B7) ni le transport régi par la glycoprotéine P. Selon ces données, on ne s'attend pas à ce qu'ISENTRESS<sup>®</sup> affecte la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P (p. ex. les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, la méthadone, les analgésiques opiacés, les statines, les antifongiques de type azole, les inhibiteurs de la pompe à protons et les médicaments contre les dysfonctionnements érectiles).

D'après des études *in vivo* et *in vitro*, le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation régie par l'UGT1A1.

L'administration concomitante d'ISENTRESS<sup>®</sup> avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1, telle la rifampine (un inducteur de nombreuses enzymes contribuant au métabolisme des médicaments), entraîne une réduction des concentrations plasmatiques d'ISENTRESS<sup>®</sup>. Il faut user de prudence lorsqu'on administre ISENTRESS<sup>®</sup> conjointement avec la rifampine ou d'autres puissants inducteurs de l'UGT1A1 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'effet d'autres puissants inducteurs enzymatiques, tels la phénytoïne et le phénobarbital, sur l'UGT1A1 n'est pas connu. D'autres inducteurs moins puissants (p. ex. l'éfavirenz, la névirapine, la rifabutine, les glucocorticoïdes, le millepertuis et la pioglitazone) peuvent être utilisés avec les doses recommandées d'ISENTRESS<sup>®</sup>.

L'administration concomitante d'ISENTRESS<sup>®</sup> avec des médicaments reconnus comme étant de puissants inhibiteurs de l'UGT1A1 (p. ex. l'atazanavir; voir le tableau 6) entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'ISENTRESS<sup>®</sup>. Cependant, cette augmentation est modeste et le traitement d'association avec ces inhibiteurs a été bien toléré dans les études cliniques de sorte qu'il n'est pas nécessaire de régler la posologie dans ces cas.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments**

Dans les études sur les interactions médicamenteuses, le raltégravir n'a pas eu d'effet important du point de vue clinique sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du ténofovir, du midazolam, de la lamivudine, de l'étravirine et du darunavir/ritonavir. Dans une étude sur les interactions médicamenteuses après l'administration de doses multiples, l'aire sous la courbe (ASC) de l'éthinylœstradiol et de la norelgestromine administrés conjointement avec le raltégravir était de 98 % et de 114 %, respectivement, comparativement aux valeurs obtenues lorsqu'ils étaient administrés seuls. Dans une étude sur les interactions médicamenteuses après l'administration de doses multiples, l'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations lors de l'effet minimal du ténofovir administré conjointement avec le raltégravir équivalaient à 90 % et à 87 %, respectivement, des valeurs obtenues avec le ténofovir en monothérapie. Dans une autre étude sur les interactions médicamenteuses, l'ASC du midazolam administré conjointement avec le raltégravir équivalait à 92 % de la valeur obtenue avec le midazolam seul. Dans une étude de phase II, la pharmacocinétique de la lamivudine a été similaire, que les patients aient reçu ce médicament en association avec le raltégravir ou avec l'éfavirenz.

#### **Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir**

Dans des études sur les interactions médicamenteuses, l'atazanavir, l'éfavirenz, le ritonavir, le ténofovir et l'association tipranavir/ritonavir n'ont pas eu d'effet important du point de vue clinique sur la pharmacocinétique du raltégravir. La rifampine, qui est un puissant inducteur enzymatique, a entraîné une réduction de la concentration du raltégravir lors de l'effet minimal. Les interactions médicamenteuses sont décrites plus en détail au tableau 6.

**Tableau 6 – Effet d’autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir**

| Médicament administré conjointement                        | Posologie du médicament administré conjointement | Posologie du raltégravir  | Commentaire clinique  | Rapport (intervalle de confiance [IC] à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du raltégravir administré conjointement ou non avec le médicament<br>Aucun effet = 1,00 |                        |                        |                        |
|--|--|---------------------------|---|---|------------------------|------------------------|------------------------|
|  |  |                           |   | n   | C <sub>max</sub>       | ASC                    | C <sub>min</sub>       |
| Inhibiteurs de la protéase :                               |  |                           |   |   |                        |                        |                        |
| atazanavir   | 400 mg par jour                                  | 100 mg en une seule dose  | Pas de réglage posologique requis                           | 10  | 1,53<br>(1,11 à 2,12)  | 1,72<br>(1,47 à 2,02)  | 1,95<br>(1,30 à 2,92)  |
| atazanavir/ritonavir                                       | 300 mg/100 mg par jour                           | 400 mg, 2 fois par jour   | Pas de réglage posologique requis                           | 10  | 1,24<br>(0,87 à 1,77)  | 1,41<br>(1,12 à 1,78)  | 1,77<br>(1,39 à 2,25)  |
| ritonavir  | 100 mg, 2 fois par jour                          | 400 mg en une seule dose  | Pas de réglage posologique requis                           | 10  | 0,76<br>(0,55 à 1,04)  | 0,84<br>(0,70 à 1,01)  | 0,99<br>(0,70 à 1,40)  |
| tipranavir/ritonavir                                       | 500 mg/200 mg, 2 fois par jour                   | 400 mg, 2 fois par jour   | Pas de réglage posologique requis                           | 15<br>(14 pour C <sub>min</sub> )   | 0,82<br>(0,46 à 1,46)  | 0,76<br>(0,49 à 1,19)  | 0,45<br>(0,31 à 0,66)  |
| Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : |  |                           |   |   |                        |                        |                        |
| éfavirenz  | 600 mg par jour                                  | 400 mg en une seule dose  | Pas de réglage posologique requis                           | 9   | 0,64<br>(0,41 à 0,98)  | 0,64<br>(0,52 à 0,80)  | 0,79<br>(0,49 à 1,28)  |
| étravirine   | 200 mg 2 fois par jour                           | 400 mg 2 fois par jour    | Pas de réglage posologique requis                           | 19  | 0,89<br>(0,68 à 1,15)  | 0,90<br>(0,68 à 1,18)  | 0,66<br>(0,34 à 1,26)  |
| Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse :     |  |                           |   |   |                        |                        |                        |
| ténofovir  | 300 mg par jour                                  | 400 mg, 2 fois par jour   | Pas de réglage posologique requis                           | 9   | 1,64<br>(1,16 à 2,32)  | 1,49<br>(1,15 à 1,94)  | 1,03<br>(0,73 à 1,45)  |
| Antibactérien : rifampine                                  | 600 mg par jour                                  | 400 mg en une seule dose  | Utiliser avec prudence (voir Mises en garde et précautions) | 9   | 0,62<br>(0,37 à 1,04)  | 0,60<br>(0,39 à 0,91)  | 0,39<br>(0,30 à 0,51)  |
| rifampine  | 600 mg par jour                                  | 800 mg deux fois par jour |   | 14  | 1,62*<br>(1,12 à 2,33) | 1,27*<br>(0,94 à 1,71) | 0,47*<br>(0,36 à 0,61) |

\* Comparativement à 400 mg deux fois par jour lorsqu’administrée seule

Dans une étude sur les interactions médicamenteuses, une éruption cutanée a été observée fréquemment chez des sujets en santé recevant l’association darunavir/ritonavir et ISENTRESS®. Par conséquent, l’association darunavir/ritonavir ne doit être administrée conjointement avec ISENTRESS® que si les bienfaits l’emportent sur les risques.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

La posologie d'ISENTRESS<sup>®</sup> dans le cadre d'un traitement chez les adultes infectés par le VIH-1 est de 400 mg par voie orale, deux fois par jour, avec ou sans aliments. ISENTRESS<sup>®</sup> doit être administré en association avec d'autres antirétroviraux.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

On n'a pas observé de différences pharmacocinétiques d'importance clinique entre les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets en bonne santé. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié.

### **Fonction rénale**

On n'a pas observé de différences pharmacocinétiques d'importance clinique entre les patients présentant une insuffisance rénale grave et les sujets en bonne santé. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale.

## SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. On ne sait pas dans quelle mesure ISENTRESS<sup>®</sup> est dialysable.

On ne dispose d'aucune information spécifique sur le traitement du surdosage avec ISENTRESS<sup>®</sup>. Dans des études de phase I, l'administration de doses aussi élevées que 1 600 mg en dose unique et 800 mg, à raison de 2 fois par jour, n'a pas entraîné de signes de toxicité. L'administration occasionnelle d'une dose de 1 800 mg par jour au cours des études de phases II/III n'a pas révélé de signes de toxicité. D'après les données disponibles, le raltégravir semble bien toléré à des doses allant jusqu'à 800 mg 2 fois par jour et en présence d'agents, tels le ténofovir et l'atazanavir, qui entraînent une augmentation de 50 % à 70 % de l'exposition au raltégravir.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

ISENTRESS<sup>®</sup> contient du raltégravir, un inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase du VIH, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase prévient l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans celui des cellules de l'hôte au cours de la phase précoce de l'infection. Comme les génomes du VIH non intégrés ne peuvent régir la production de nouvelles particules virales infectieuses, l'inhibition de l'intégration empêche donc la propagation de l'infection virale. Le raltégravir n'a pas inhibé de façon significative les phosphoryltransférases humaines, y compris les ADN polymérases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ .

## **Pharmacodynamie**

### **Microbiologie**

Le raltégravir à des concentrations de  $31 \pm 20$  nM a inhibé à 95 % (concentration inhibitrice 95 % [CI<sub>95</sub>]) la propagation virale (par rapport à une culture infectée par le virus non soumis au traitement) dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (variant H9IIIB) du VIH-1. En outre, le raltégravir à des concentrations de 6 à 50 nM a inhibé à 95 % la propagation virale dans des cultures de cellules mononucléées du sang périphérique humain activées par un mitogène et infectées par plusieurs isolats cliniques primaires du VIH-1, y compris des isolats de 5 sous-types non-B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase. Au cours d'une étude portant sur un seul cycle d'infection, le raltégravir a bloqué l'infection dans 23 isolats de VIH représentant 5 sous-types non-B et 5 formes recombinantes circulantes, les valeurs de la CI<sub>50</sub> variant entre 5 et 12 nM. Le raltégravir a aussi inhibé la réplication d'un isolat du VIH-2 lorsqu'il a été évalué en culture de cellules CEMx174 (CI<sub>95</sub> = 6 nM). On a observé une activité antirétrovirale additionnelle ou même synergique lorsque des cellules lymphoïdes T humaines infectées par le variant H9IIIB du VIH-1 ont été incubées avec le raltégravir et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (zidovudine, zalcitabine, stavudine, abacavir, ténofovir, didanosine ou lamivudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirenz, névirapine ou delavirdine), des inhibiteurs de la protéase (indinavir, saquinavir, ritonavir, amprénavir, lopinavir, nelfinavir ou atazanavir) ou l'enfuvirtide, un inhibiteur de fusion.

### **Résistance virale au médicament**

Les mutations observées au niveau de l'intégrase du VIH-1 qui ont contribué à la résistance au raltégravir (soit *in vitro* soit chez des patients traités avec le raltégravir) comportaient généralement une substitution en Y143 (modification en C, H ou R), en Q148 (modification en H, K ou R) ou en N155 (modification en H) et au moins une autre mutation (p. ex. L74I/M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, H183P, Y226C/D/F/H, S230R et D232N).

On a observé *in vitro* une réduction de la capacité répliquative et de la sensibilité au raltégravir chez les virus recombinants porteurs d'une mutation primaire unique (Q148H, K ou R, ou N155H). Les mutations secondaires ont été reliées à une réduction additionnelle de la sensibilité au raltégravir et ont parfois agi comme des mutations compensatoires touchant la capacité répliquative virale.

#### **Sujets n'ayant jamais été traités :**

À la semaine 96 de l'étude STARTMRK, les principales substitutions conférant une résistance au raltégravir ont été observées chez quatre (deux cas de substitution en Y143H/R et deux cas en Q148H/R) des dix sujets ayant connu un échec virologique et présentant des données génotypiques évaluables provenant de l'appariement d'isolats prélevés au début de l'étude et d'isolats prélevés après l'échec thérapeutique avec le raltégravir.

#### **Sujets ayant déjà été traités :**

À la semaine 96 des études BENCHMRK, au moins une des principales substitutions conférant une résistance au raltégravir, soit en Y143C/H/R, en Q148H/K/R et en N155H, a été observée chez 76 des 112 sujets ayant connu un échec virologique et présentant des données génotypiques évaluables provenant de l'appariement d'isolats prélevés au début des études et d'isolats prélevés

après l'échec thérapeutique avec le raltégravir. L'émergence des principales substitutions conférant une résistance au raltégravir a été observée, au total, chez 70 sujets à la semaine 48 et chez 78 sujets à la semaine 96, soit chez 15,2 % et 17 % des patients recevant le raltégravir, respectivement. Certains (n = 58) des isolats de VIH-1 qui présentaient une ou plusieurs des principales substitutions conférant une résistance au raltégravir ont été évalués afin d'établir leur sensibilité au raltégravir et ont révélé une réduction médiane de l'ordre de 26,3 fois (réduction moyenne de  $48,9 \pm 44,8$  fois, plage entre 0,8 et 159 fois), comparativement au virus témoin de type sauvage.

### Électrophysiologie cardiaque

Aucun effet du raltégravir sur l'intervalle QTc n'a été observé dans une étude avec répartition au hasard et permutation, contrôlée par placebo, regroupant 31 sujets en bonne santé ayant reçu une dose orale unique de 1 600 mg de raltégravir, soit une dose supérieure à la dose thérapeutique, ou un placebo. La concentration plasmatique maximale de raltégravir était environ 4 fois supérieure à celle obtenue avec l'administration d'une dose de 400 mg.

### Pharmacocinétique

**Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du raltégravir chez des adultes des deux sexes en bonne santé ayant reçu des doses multiples de 400 mg deux fois par jour de raltégravir à jeun ou après un repas donné**

|   | ASC <sub>0-12 h</sub> (µM•h) <sup>a</sup> | C <sub>max</sub> (µM) <sup>a</sup> | C <sub>12 h</sub> (nM) <sup>a</sup> | T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup> |
|---|---|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| À jeun  | 10,0                                      | 2,71                               | 110                                 | 3,0                               |
| Après un repas faible en matières grasses           | 5,38                                      | 1,31                               | 94                                  | 3,0                               |
| Après un repas modérément riche en matières grasses | 11,3                                      | 2,85                               | 182                                 | 4,0                               |
| Après un repas riche en matières grasses            | 21,2                                      | 5,32                               | 453                                 | 4,0                               |

<sup>a</sup> Moyenne géométrique

<sup>b</sup> Médiane

**Absorption :** Le raltégravir est absorbé rapidement, le T<sub>max</sub> étant d'environ 3 heures après une dose administrée à jeun. L'ASC et la C<sub>max</sub> du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose dans l'éventail des doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La C<sub>12 h</sub> augmente proportionnellement à la dose dans l'éventail des doses allant de 100 mg à 800 mg et légèrement moins que proportionnellement à la dose dans l'éventail des doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La posologie biquotidienne permet d'atteindre rapidement l'état d'équilibre pharmacocinétique, soit environ dans les deux premiers jours de traitement. On n'observe que peu ou pas d'accumulation du médicament selon l'ASC et la C<sub>max</sub> et une légère accumulation selon la C<sub>12 h</sub>. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Chez les patients qui reçoivent le raltégravir en monothérapie à raison de 400 mg deux fois par jour, l'exposition au médicament se traduit par des moyennes géométriques de 14,3 µM•h pour l'ASC<sub>0-12 h</sub> et de 142 nM pour la C<sub>12 h</sub>.

### **Effet des aliments sur l'absorption orale**

ISENTRESS<sup>®</sup> peut être administré avec ou sans aliments. Le raltégravir a été administré sans égard à l'ingestion d'aliments dans les études de base sur l'innocuité et l'efficacité chez des patients infectés par le VIH. L'effet de la consommation de repas faibles, modérément riches ou riches en matières grasses sur les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir à l'état d'équilibre a été évalué chez des volontaires en bonne santé. L'administration de doses multiples de raltégravir à la suite d'un repas modérément riche en matières grasses n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'ASC du raltégravir, avec une hausse de 13 % par rapport à l'état à jeun. Après un repas modérément riche en matières grasses, la  $C_{12h}$  et la  $C_{max}$  du raltégravir étaient 66 % et 5 % plus élevées, respectivement, comparativement à la prise à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en matières grasses a entraîné une augmentation d'environ 2 fois de l'ASC et de la  $C_{max}$  et d'environ 4,1 fois de la  $C_{12h}$ . L'administration du raltégravir après un repas faible en matières grasses a entraîné une réduction de l'ASC et de la  $C_{max}$  de 46 % et 52 %, respectivement; la  $C_{12h}$  est essentiellement demeurée inchangée. Les aliments semblent accroître la variabilité des paramètres pharmacocinétiques, par rapport à l'état à jeun.

**Distribution :** La fixation du raltégravir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 83 % pour les concentrations s'échelonnant de 2 à 10  $\mu$ M.

**Métabolisme et excrétion :** La demi-vie terminale apparente du raltégravir est d'environ 9 heures, et la demi-vie alpha, plus courte (~1 heure), compte pour une grande partie de l'ASC. Environ 51 % et 32 % d'une dose orale de raltégravir radiomarqué ont été excrétés dans les fèces et dans l'urine, respectivement. Seul le raltégravir était présent dans les fèces, la plus grande partie provenant probablement de l'hydrolyse du dérivé glucuronide sécrété dans la bile, comme il avait été observé dans les études précliniques chez certaines espèces animales. Deux composants, soit le raltégravir et son dérivé glucuronide, ont été décelés dans l'urine et représentaient environ 9 % et 23 % de la dose administrée, respectivement. La principale substance en circulation était le raltégravir équivalant à environ 70 % de la radioactivité totale; la radioactivité restante dans le plasma était liée au dérivé glucuronide. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et l'UGT exprimée par l'ADNc ont montré que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du dérivé glucuronide du raltégravir. Ces données indiquent que le principal mode d'élimination du raltégravir chez l'humain est la glucuronidation régie par l'UGT1A1.

### **Populations et situations particulières**

**Enfants :** La pharmacocinétique du raltégravir chez les enfants n'a pas été établie.

**Personnes âgées :** L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir a été évalué dans l'analyse des données regroupées et l'analyse de la pharmacocinétique de population. Aucun effet d'importance clinique de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a été observé. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire.

**Sexe :** Une étude sur la pharmacocinétique du raltégravir a été effectuée chez de jeunes hommes et de jeunes femmes en bonne santé. L'effet du sexe a aussi été évalué dans une analyse des données pharmacocinétiques regroupées provenant de 103 sujets en bonne santé et de 28 patients infectés par le VIH ayant reçu à jeun du raltégravir en monothérapie. L'effet du sexe a également

été évalué dans le cadre d'une analyse de pharmacocinétique de population portant sur les données relatives à la concentration du raltégravir administré seul ou en association avec d'autres médicaments, à jeun ou avec des aliments, chez 80 sujets en bonne santé et patients infectés par le VIH. On n'a pas observé de différence pharmacocinétique d'importance clinique reliée au sexe. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire.

**Race :** L'effet de la race sur la pharmacocinétique du raltégravir a été évalué dans l'analyse des données regroupées. On n'a pas observé d'effet pharmacocinétique d'importance clinique relié à la race. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire.

**Indice de masse corporelle (IMC) :** On a évalué l'effet de l'IMC sur la pharmacocinétique du raltégravir dans le cadre de l'analyse des données regroupées. On n'a pas observé d'effet d'importance clinique de l'IMC sur la pharmacocinétique du raltégravir. De plus, aucun effet d'importance clinique du poids corporel sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a été décelé dans l'analyse de la pharmacocinétique de population. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire.

**Insuffisance hépatique :** Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation au niveau du foie. Une étude sur la pharmacocinétique du raltégravir a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'insuffisance hépatique a aussi été évaluée dans l'analyse des données pharmacocinétiques regroupées. On n'a pas observé de différence pharmacocinétique d'importance clinique entre les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets en bonne santé. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été évalué.

**Insuffisance rénale :** La clairance rénale du médicament sous forme inchangée constitue une voie d'élimination peu importante. Une étude sur la pharmacocinétique du raltégravir a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance rénale grave. L'insuffisance rénale a aussi été évaluée dans le cadre de l'analyse des données pharmacocinétiques regroupées. On n'a pas observé de différence pharmacocinétique d'importance clinique entre les patients présentant une insuffisance rénale grave et les sujets en bonne santé. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire. Comme on ne sait pas dans quelle mesure ISENTRESS<sup>®</sup> est dialysable, on doit éviter d'administrer le médicament avant une séance de dialyse.

**Polymorphisme génétique :** Il n'existe aucune donnée démontrant que les polymorphismes courants de l'UGT1A1 affectent la pharmacocinétique du raltégravir de façon significative sur le plan clinique. Lorsqu'on a comparé 30 sujets infectés par un virus porteur du génotype \*28/\*28 (associé à une activité réduite de l'UGT1A1) à 27 sujets infectés par un virus ayant le génotype de type sauvage, le rapport des moyennes géométriques de l'ASC était de 1,41 (IC à 90 %; 0,96 à 2,09).

## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

Le comprimé enrobé par film ISENTRESS<sup>®</sup> à 400 mg est rose, de forme ovale et porte l'inscription 227 d'un côté. Flacon individuel de 60.

### **Composition**

Chaque comprimé enrobé par film ISENTRESS<sup>®</sup> pour administration orale contient 434,4 mg de raltégravir potassique (sous forme de sel) équivalant à 400 mg de raltégravir (phénol libre) et les ingrédients inactifs suivants : phosphate de calcium dibasique anhydre, hypromellose 2208, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamère 407 (contient 0,01 % de butylhydroxytoluène comme antioxydant), stéarylfumarate de sodium. L'enrobage par film contient les ingrédients inactifs suivants : oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol 3350, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

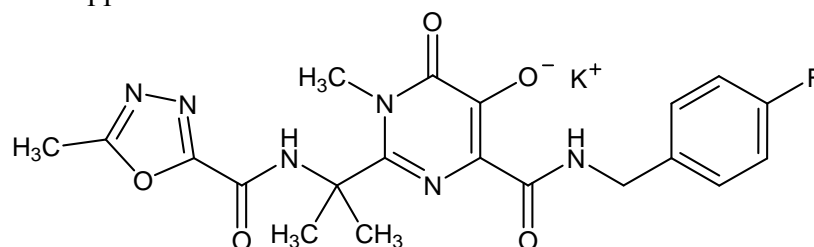
Dénomination commune : raltégravir potassique

Nom chimique : Sel monopotassique du *N*-[(4-fluorophényl)méthyl]-1,6-dihydro-5-hydroxy-1-méthyl-2-[1-méthyl-1-[[[(5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino]éthyl]-6-oxo-4-pyrimidinecarboxamide

Formule moléculaire :  $C_{20}H_{20}FN_6O_5$

Poids moléculaire : 482,51

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le raltégravir potassique est une poudre blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'éthanol et l'acétonitrile et insoluble dans l'isopropanol.

Tableau 8 – Solubilité du raltégravir (sel de potassium) dans des solutions aqueuses

| pH                           | Conc. du raltégravir (mg/mL) | pH final |
|------------------------------|------------------------------|----------|
| 2 (HCl 0,01N)                | 0,01                         | 2,4      |
| 4 (50 mM de citrate de Na)   | 0,01                         | 4,4      |
| 5 (50 mM de citrate de Na)   | 0,03                         | 5,4      |
| 6 (50 mM de phosphate de Na) | 0,02                         | 6,1      |
| 7 (50 mM de phosphate de Na) | 0,48                         | 6,8      |
| 8 (50 mM de phosphate de Na) | > 30                         | -        |
| 10 (NaOH 0,01N)              | > 30                         | -        |
| Eau                          | 70,79                        | -        |

## ÉTUDES CLINIQUES

### Description des études cliniques

Cette indication repose sur les données démontrant l'efficacité durable d'ISENTRESS<sup>®</sup> selon l'analyse initiale à 48 semaines de trois études contrôlées en cours, menées à double insu et avec répartition au hasard.

Deux de ces études, BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, ont été menées pendant 96 semaines chez des adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités avec des antirétroviraux, alors que l'autre étude, STARTMRK, a été menée durant 156 semaines chez des adultes n'ayant jamais été traités. Ces données continuent de démontrer l'efficacité durable d'ISENTRESS<sup>®</sup>.

### Patients ayant déjà été traités avec des antirétroviraux

Les études de phase III BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 visaient à évaluer l'innocuité et l'activité antirétrovirale d'ISENTRESS<sup>®</sup> à 400 mg 2 fois par jour en association avec un traitement de fond optimisé (TFO) par rapport au TFO seul chez des patients de 16 ans et plus infectés par le VIH qui présentaient une résistance documentée à au moins un médicament de chacune des trois classes d'antirétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI], inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI] et inhibiteurs de la protéase [IP]). La répartition au hasard a été réalisée au moyen d'une stratification selon le degré de résistance aux IP (1 IP vs > 1 IP) et l'utilisation de l'enfuvirtide dans le TFO. Avant la répartition au hasard, le TFO a été choisi par l'investigateur en fonction des résultats des tests de résistance génotypique/phénotypique et des antécédents de traitements antirétroviraux.

Le tableau 9 présente les caractéristiques démographiques des patients dans le groupe recevant ISENTRESS<sup>®</sup> à 400 mg 2 fois par jour et celui recevant le placebo.

**Tableau 9 – Caractéristiques des sujets au début de l'étude**

| <b>Études BENCHMRK 1 et 2<br/>(données regroupées)</b>   | <b>ISENTRESS® 400 mg<br/>2 fois par jour + TFO<br/>(N = 462)</b> | <b>Placebo<br/>+ TFO<br/>(N = 237)</b> |
|--|--|--|
| <b>Sexe n (%)</b>  |  |  |
| Hommes   | 405 (87,7)   | 210 (88,6)                             |
| Femmes   | 57 (12,3)  | 27 (11,4)                              |
| <b>Race n (%)</b>  |  |  |
| Blanche  | 301 (65,2)   | 173 (73,0)                             |
| Noire  | 65 (14,1)  | 26 (11,0)                              |
| Asiatique  | 16 (3,5)   | 6 (2,5)                                |
| Hispanique   | 53 (11,5)  | 19 (8,0)                               |
| Autre  | 27 (5,8)   | 13 (5,5)                               |
| <b>Âge (années)</b>  |  |  |
| Médiane (min., max.)   | 45,0 (16 à 74)   | 45,0 (17 à 70)                         |
| <b>Nombre de cellules CD4</b>  |  |  |
| Médiane (min., max.), cellules/mm <sup>3</sup>   | 119 (1 à 792)  | 123 (0 à 759)                          |
| ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup> , n (%)  | 146 (31,6)   | 78 (32,9)                              |
| > 50 et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup> , n (%)   | 173 (37,4)   | 85 (35,9)                              |
| <b>Taux plasmatique d'ARN du VIH</b>   |  |  |
| Médiane (min., max.), log <sub>10</sub> copies/mL  | 4,8 (2,3 à 5,9)  | 4,7 (2,3 à 5,9)                        |
| ≥ 100 000 copies/mL, n (%)   | 165 (35,7)   | 78 (32,9)                              |
| <b>Antécédents de manifestation du SIDA n (%)</b>  |  |  |
| Oui  | 427 (92,4)   | 215 (90,7)                             |
| <b>Traitements antirétroviraux (TAR) antérieurs<br/>Médiane (1<sup>er</sup> quartile, 3<sup>e</sup> quartile)</b>                                      |  |  |
| Durée des TAR (années)   | 10,1 (7,3 à 12,1)  | 10,2 (7,9 à 12,4)                      |
| Nombre de TAR  | 12,0 (9 à 15)  | 12,0 (9 à 14)                          |
| <b>Hépatite concomitante* n (%)</b>  |  |  |
| Absence d'hépatite B ou C  | 385 (83,3)   | 200 (84,4)                             |
| Hépatite B seulement   | 36 (7,8)   | 7 (3,0)                                |
| Hépatite C seulement   | 37 (8,0)   | 28 (11,8)                              |
| Hépatites B et C concomitantes   | 4 (0,9)  | 2 (0,8)                                |
| <b>Strate n (%)</b>  |  |  |
| Enfuvirtide dans le TFO  | 175 (37,9)   | 89 (37,6)                              |
| Résistance à ≥ 2 IP  | 447 (96,8)   | 226 (95,4)                             |
| * Test positif pour la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou pour la recherche des anticorps contre le virus de l'hépatite C. |  |  |

Le tableau 10 présente les caractéristiques du traitement de fond optimisé au début de l'étude dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour et dans le groupe témoin.

**Tableau 10 – Caractéristiques du traitement de fond optimisé (TFO) au début de l'étude**

| Études BENCHMRK 1 et 2<br>(données regroupées)  | ISENTRESS® 400 mg<br>2 fois par jour + TFO<br>(N = 462) | Placebo<br>+ TFO<br>(N = 237) |
|---|---|-------------------------------|
| <b>Nombre d'antirétroviraux dans le TFO</b>   |   |                               |
| Médiane (min., max.)  | 4 (1 à 7)   | 4 (2 à 7)                     |
| <b>Nombre d'IP actifs dans le TFO selon le test de résistance phénotypique*</b>   |   |                               |
| 0   | 165 (35,7)  | 96 (40,5)                     |
| 1 ou plus   | 278 (60,2)  | 137 (57,8)                    |
| <b>Score de sensibilité phénotypique (SSP)†</b>   |   |                               |
| 0   | 67 (14,5)   | 43 (18,1)                     |
| 1   | 144 (31,2)  | 71 (30,0)                     |
| 2   | 142 (30,7)  | 66 (27,8)                     |
| 3 ou plus   | 85 (18,4)   | 48 (20,3)                     |
| <b>Score de sensibilité génotypique (SSG)†</b>  |   |                               |
| 0   | 116 (25,1)  | 65 (27,4)                     |
| 1   | 177 (38,3)  | 95 (40,1)                     |
| 2   | 111 (24,0)  | 49 (20,7)                     |
| 3 ou plus   | 51 (11,0)   | 23 (9,7)                      |
| <p>* Le darunavir inclus dans le TFO chez des patients n'ayant jamais pris ce médicament était considéré comme un IP actif.</p> <p>† Le score de sensibilité phénotypique (SSP) et le score de sensibilité génotypique (SSG) étaient définis comme le nombre total d'antirétroviraux oraux inclus dans le TFO envers lesquels l'isolat viral du patient démontrait une sensibilité phénotypique et une sensibilité génotypique, respectivement, selon les tests de résistance phénotypique et de résistance génotypique.</p> <p>L'enfuvirtide inclus dans le TFO chez des patients n'ayant jamais pris ce médicament était considéré comme un médicament actif dans le SSG et le SSP. De même, le darunavir inclus dans le TFO chez des patients n'ayant jamais pris ce médicament était considéré comme un médicament actif.</p> |   |                               |

Les résultats à la semaine 96 chez les 699 patients répartis au hasard et traités au moyen de la dose recommandée d'ISENTRESS®, soit 400 mg 2 fois par jour, ou du traitement comparateur dans les études BENCHMRK 1 et 2 (données regroupées) sont présentés au tableau 11.

**Tableau 11 – Résultats virologiques par traitement suivant la répartition au hasard à la semaine 96 des études 018 et 019 (données regroupées)**

|   | <b>ISENTRRESS®<br/>400 mg 2 fois par jour + TFO<br/>(N = 462)</b> | <b>Placebo + TFO<br/>(N = 237)</b> |
|---|---|------------------------------------|
| <b>Sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL</b>  | 55 %  | 27 %                               |
| <b>Échec virologique*</b>   | 35 %  | 66 %                               |
| <b>Aucune donnée virologique à la semaine 96</b>  |   |                                    |
| <b>Raisons</b>  |   |                                    |
| <b>Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès†</b>   | 3 %   | 3 %                                |
| <b>Abandon de l'étude pour d'autres raisons‡</b>  | 4 %   | 4 %                                |
| <b>Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude</b>  | 4 %   | < 1 %                              |
| <p>* Y compris les sujets qui sont passés à un traitement au su avec le raltégravir après la semaine 16 en raison d'un échec virologique défini au protocole de l'étude, les sujets qui ont abandonné le traitement avant la semaine 96 en raison du manque d'efficacité, les sujets chez qui le TFO a été modifié avant la semaine 96 en raison du manque d'efficacité ou les sujets qui présentaient un taux d'ARN du VIH <math>\geq</math> 50 copies pendant la fenêtre temporelle de 96 semaines.</p> <p>† Y compris les sujets qui ont abandonné le traitement en raison d'EI ou de décès, à tout moment entre le jour 1 et la fenêtre temporelle de 96 semaines, s'il en résultait une absence de données virologiques pendant le traitement dans la fenêtre temporelle de 96 semaines.</p> <p>‡ Autres sujets inclus : patients ayant retiré leur consentement, perdus de vue pendant le suivi, déménagés, etc., si la charge virale au moment de l'abandon était &lt; 50 copies/mL.</p> |   |                                    |

Les variations moyennes des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 par rapport à la valeur initiale étaient de  $-1,81 \log_{10}$  copies/mL dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour et de  $-0,75 \log_{10}$  copies/mL dans le groupe témoin. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4<sup>+</sup> par rapport à la valeur initiale était plus élevée dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour (118 cellules/mm<sup>3</sup>) que dans le groupe témoin (47 cellules/mm<sup>3</sup>).

**Tableau 12 – Proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH a baissé au-dessous de 50 copies/mL avec le temps dans les protocoles 018 et 019 (données regroupées) (patients n'ayant pas terminé l'étude = échec thérapeutique<sup>†</sup>)**

| Paramètre  | Visite     | Réponse   |                    |                    |                    | Différence dans les taux de réponse [groupe A moins groupe B] <sup>‡</sup> (IC à 95 %) |
|--|------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|--|
|  |            | ISENRESS <sup>®</sup> 400 mg 2 fois par jour (Groupe A) |                    | Placebo (Groupe B) |                    |  |
|  |            | n/N   | % (IC à 95 %)      | n/N                | % (IC à 95 %)      |  |
| Proportion de patients ayant un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL | Semaine 2  | 102/462   | 22,1 (18,4 à 26,1) | 24/237             | 10,1 (6,6 à 14,7)  | 12,0 (6,3 à 17,2)  |
|  | Semaine 4  | 195/459   | 42,5 (37,9 à 47,2) | 43/237             | 18,1 (13,5 à 23,7) | 24,3 (17,4 à 30,8)   |
|  | Semaine 8  | 247/458   | 53,9 (49,2 à 58,6) | 66/236             | 28,0 (22,3 à 34,2) | 26,0 (18,4 à 33,1)   |
|  | Semaine 12 | 275/460   | 59,8 (55,1 à 64,3) | 74/237             | 31,2 (25,4 à 37,5) | 28,6 (21,0 à 35,7)   |
|  | Semaine 16 | 283/457   | 61,9 (57,3 à 66,4) | 82/236             | 34,7 (28,7 à 41,2) | 27,2 (19,5 à 34,5)   |
|  | Semaine 24 | 289/461   | 62,7 (58,1 à 67,1) | 80/237             | 33,8 (27,8 à 40,2) | 28,9 (21,3 à 36,2)   |
|  | Semaine 32 | 282/453   | 62,3 (57,6 à 66,7) | 78/237             | 32,9 (27,0 à 39,3) | 29,3 (21,7 à 36,6)   |
|  | Semaine 40 | 290/458   | 63,3 (58,7 à 67,7) | 78/237             | 32,9 (27,0 à 39,3) | 30,4 (22,8 à 37,6)   |
|  | Semaine 48 | 285/459   | 62,1 (57,5 à 66,5) | 78/237             | 32,9 (27,0 à 39,3) | 29,2 (21,5 à 36,4)   |
|  | Semaine 60 | 281/456   | 61,6 (57,0 à 66,1) | 72/236             | 30,5 (24,7 à 36,8) | 31,1 (23,5 à 38,2)   |
|  | Semaine 72 | 269/460   | 58,5 (53,8 à 63,0) | 70/237             | 29,5 (23,8 à 35,8) | 28,9 (21,4 à 36,1)   |
|  | Semaine 84 | 265/460   | 57,6 (52,9 à 62,2) | 66/237             | 27,8 (22,2 à 34,0) | 29,8 (22,3 à 36,8)   |
|  | Semaine 96 | 262/460   | 57,0 (52,3 à 61,5) | 62/237             | 26,2 (20,7 à 32,2) | 30,8 (23,4 à 37,7)   |

<sup>†</sup> Données manquantes : Les patients qui n'ont pas terminé l'étude ont été considérés comme des échecs thérapeutiques.  
<sup>‡</sup> Une valeur positive signifie qu'ISENRESS<sup>®</sup> est supérieur au placebo.  
À noter : ISENTRESS<sup>®</sup> et le placebo ont été administrés conjointement avec un traitement de fond optimisé (TFO).  
N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement  
n = Nombre de patients dans chaque sous-catégorie

Le tableau 13 présente la réponse virologique à la semaine 96 en fonction des scores de sensibilité génotypique et phénotypique initiaux.

**Tableau 13 – Réponse virologique durant la fenêtre temporelle à la semaine 96 en fonction des scores de sensibilité génotypique et phénotypique initiaux**

|   | Patients présentant un taux d'ARN du VIH-1<br>< 50 copies/mL<br>à la semaine 96 (%) |   |    |                               |
|---|---|---|----|-------------------------------|
|   | n   | ISENTRESS® 400 mg<br>2 fois par jour + TFO<br>(N = 462) | n  | Placebo<br>+ TFO<br>(N = 237) |
| <b>Score de sensibilité phénotypique (SSP)*</b> |   |   |    |                               |
| 0   | 67  | 43  | 43 | 5                             |
| 1   | 144   | 58  | 71 | 23                            |
| 2   | 142   | 61  | 66 | 32                            |
| 3 ou plus                                       | 85  | 48  | 48 | 42                            |
| <b>Score de sensibilité génotypique (SSG)*</b>  |   |   |    |                               |
| 0   | 116   | 39  | 65 | 5                             |
| 1   | 177   | 62  | 95 | 26                            |
| 2   | 111   | 61  | 49 | 53                            |
| 3 ou plus                                       | 51  | 49  | 23 | 35                            |

\* Le score de sensibilité phénotypique (SSP) et le score de sensibilité génotypique (SSG) étaient définis comme le nombre total d'antirétroviraux oraux inclus dans le TFO envers lesquels l'isolat viral du patient démontrait une sensibilité phénotypique et une sensibilité génotypique, respectivement, selon les tests de résistance phénotypique et de résistance génotypique. L'enfuvirtide inclus dans le TFO chez des patients n'ayant jamais pris ce médicament était considéré comme un médicament actif dans le SSG et le SSP. De même, le darunavir inclus dans le TFO chez des patients n'ayant jamais pris ce médicament était considéré comme un médicament actif.

### **Substitution du lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir chez les patients recevant un traitement suppressif**

Les études SWITCHMRK 1 et 2 ont été réalisées chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement suppressif (taux d'ARN du VIH lors de la sélection < 50 copies/ml; traitement stable depuis au moins 3 mois) au moyen du lopinavir à 200 mg (+) ritonavir à 50 mg, à raison de deux comprimés deux fois par jour, en association avec au moins deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients ont été répartis au hasard, selon un rapport 1:1, pour poursuivre le traitement au moyen du lopinavir (+) ritonavir à raison de deux comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178, respectivement) ou pour remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir à 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176, respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus des études, et le nombre de traitement antirétroviral antérieur n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse sur l'efficacité à la semaine 24, car elles ne permettaient pas de démontrer la non-infériorité du raltégravir, comparativement au lopinavir (+) ritonavir. À la semaine 24 des deux études, la suppression virale à des taux d'ARN du VIH inférieurs à 50 copies/ml s'est maintenue chez 84,4 % des patients du groupe recevant le raltégravir, comparativement à 90,6 % des patients du groupe recevant le lopinavir (+) ritonavir (patients n'ayant pas terminé l'étude = échec thérapeutique). Des taux de réponses virologiques similaires ont été observés chez les patients des groupes recevant le raltégravir et le lopinavir (+) ritonavir n'ayant jamais connu d'échec virologique avant leur admission aux études.

### Patients n'ayant jamais été traités

STARTMRK est une étude de phase III qui visait à évaluer l'innocuité et l'activité antirétrovirale d'ISENTRRESS® à 400 mg deux fois par jour + emtricitabine (+) ténofovir par rapport à l'éfavirenz à 600 mg au coucher + emtricitabine (+) ténofovir chez des patients infectés par le VIH n'ayant jamais été traités et présentant un taux d'ARN du VIH supérieur à 5 000 copies/mL. La répartition au hasard a été réalisée au moyen d'une stratification selon le taux d'ARN du VIH ( $\leq 50\ 000$  copies/mL; et  $> 50\ 000$  copies/mL) et l'état de porteur, ou non, du virus de l'hépatite.

Le tableau 14 présente les caractéristiques démographiques des patients du groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour et du groupe recevant l'éfavirenz.

**Tableau 14 – Caractéristiques initiales des patients**

|   | <b>ISENTRRESS®<br/>à 400 mg<br/>deux fois par jour<br/>(N = 281)</b> | <b>Éfavirenz<br/>à 600 mg au coucher<br/>(N = 282)</b> | <b>Total<br/>(N = 563)</b> |
|---|--|--|----------------------------|
| <b>Sexe n (%)</b>   |  |  |                            |
| Hommes  | 227 (80,8)   | 231 (81,9)   | 458 (81,3)                 |
| Femmes  | 54 (19,2)  | 51 (18,1)  | 105 (18,7)                 |
| <b>Race n (%)</b>   |  |  |                            |
| Blanche   | 116 (41,3)   | 123 (43,6)   | 239 (42,5)                 |
| Noire   | 33 (11,7)  | 23 (8,2)   | 56 (9,9)                   |
| Asiatique   | 36 (12,8)  | 32 (11,3)  | 68 (12,1)                  |
| Hispanique  | 60 (21,4)  | 67 (23,8)  | 127 (22,6)                 |
| Amérindienne  | 1 (0,4)  | 1 (0,4)  | 2 (0,4)                    |
| Autre   | 35 (12,5)  | 36 (12,8)  | 71 (12,6)                  |
| <b>Région n (%)</b>   |  |  |                            |
| Amérique latine   | 99 (35,2)  | 97 (34,4)  | 196 (34,8)                 |
| Sud-Est asiatique   | 34 (12,1)  | 29 (10,3)  | 63 (11,2)                  |
| Amérique du Nord  | 82 (29,2)  | 90 (31,9)  | 172 (30,6)                 |
| UE/Australie  | 66 (23,5)  | 66 (23,4)  | 132 (23,4)                 |
| <b>Âge (années)</b>   |  |  |                            |
| 18 à 64 n (%)   | 279 (99,3)   | 278 (98,6)   | 557 (98,9)                 |
| $\geq 65$ n (%)   | 2 (0,7)  | 4 (1,4)  | 6 (1,1)                    |
| Moyenne (É.T.)  | 37,6 (9,0)   | 36,9 (10,0)  | 37,2 (9,5)                 |
| Médiane (min., max.)  | 37,0 (19 à 67)   | 36,0 (19 à 71)   | 37,0 (19 à 71)             |
| <b>Nombre de cellules CD4 (cellules/<math>\mu</math>L)</b>              |  |  |                            |
| N†  | 281  | 281  | 562                        |
| Moyenne (É.T.)  | 218,9 (124,2)  | 217,4 (133,6)  | 218,1 (128,8)              |
| Médiane (min., max.)  | 212,0 (1 à 620)  | 204,0 (4 à 807)  | 207,5 (1 à 807)            |
| <b>Taux plasmatique d'ARN du VIH (<math>\log_{10}</math> copies/mL)</b> |  |  |                            |
| N†  | 281  | 282  | 563                        |
| Moyenne (É.T.)  | 5,0 (0,6)  | 5,0 (0,6)  | 5,0 (0,6)                  |
| Médiane (min., max.)  | 5,1 (2,6 à 5,9)  | 5,0 (3,6 à 5,9)  | 5,0 (2,6 à 5,9)            |
| <b>Taux plasmatique d'ARN du VIH (copies/mL)</b>                        |  |  |                            |
| N†  | 281  | 282  | 563                        |
| Moyenne géométrique   | 103 205  | 106 215  | 104 702                    |
| Médiane (min., max.)  | 114 000 (400 à 750 000)  | 104 000 (4 410 à 750 000)                              | 110 000 (400 à 750 000)    |
| <b>Antécédents de manifestation du SIDA n (%)</b>                       |  |  |                            |
| Oui   | 52 (18,5)  | 59 (20,9)  | 111 (19,7)                 |
| <b>Strate n (%)</b>   |  |  |                            |
| Taux d'ARN du VIH $\leq 50\ 000$  | 75 (26,7)  | 80 (28,4)  | 155 (27,5)                 |
| Présence de l'hépatite B ou C‡  | 18 (6,4)   | 16 (5,7)   | 34 (6,0)                   |
| <b>Sous-type viral n (%)</b>  |  |  |                            |
| Sous-type B   | 219 (77,9)   | 230 (81,6)   | 449 (79,8)                 |
| Sous-type non-B§  | 59 (21,0)  | 47 (16,7)  | 106 (18,8)                 |
| Donnée manquante  | 3 (1,1)  | 5 (1,8)  | 8 (1,4)                    |

|  | <b>ISENTRESS®<br/>à 400 mg<br/>deux fois par jour<br/>(N = 281)</b> | <b>Éfavirenz<br/>à 600 mg au coucher<br/>(N = 282)</b> | <b>Total<br/>(N = 563)</b> |
|--|---|--|----------------------------|
| <b>Taux plasmatique initial d'ARN du VIH† n (%)</b>  |   |  |                            |
| ≤ 50 000 copies/mL   | 79 (28,1)   | 84 (29,8)  | 163 (29,0)                 |
| > 50 000 copies/mL   | 202 (71,9)  | 198 (70,2)   | 400 (71,0)                 |
| ≤ 100 000 copies/mL  | 127 (45,2)  | 139 (49,3)   | 266 (47,2)                 |
| > 100 000 copies/mL  | 154 (54,8)  | 143 (50,7)   | 297 (52,8)                 |
| <b>Nombre initial de cellules CD4 n (%)</b>  |   |  |                            |
| ≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>  | 27 (9,6)  | 31 (11,0)  | 58 (10,3)                  |
| > 50 cellules/mm <sup>3</sup> et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>  | 104 (37,0)  | 105 (37,2)   | 209 (37,1)                 |
| > 200 cellules/mm <sup>3</sup>   | 150 (53,4)  | 145 (51,4)   | 295 (52,4)                 |
| Donnée manquante   | 0 (0,0)   | 1 (0,4)  | 1 (0,2)                    |
| <p>† Les patients pour qui certaines données manquaient ont été exclus de l'analyse.</p> <p>‡ Test positif pour la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou résultats positifs pour l'ARN du virus de l'hépatite C au test quantitatif d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour la recherche du virus de l'hépatite C.</p> <p>§ Sous-types non-B (N<sup>brv</sup> de patients) : sous-types A (4), A/C (1), A/G (2), A1(1), AE (29), AG (12), BF (6), C (37), D (2), F (2), F1 (5), G (2), Complexe (3)</p> <p>À noter :</p> <p>ISENTRESS® et l'éfavirenz ont été administrés conjointement avec l'emtricitabine et le ténofovir.</p> <p>N = Nombre de patients dans chaque groupe.</p> <p>n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.</p> |   |  |                            |

Les patients recevant ISENTRESS® ont présenté une suppression virale (taux d'ARN du VIH inférieur à 50 copies/mL) plus tôt que les patients recevant l'éfavirenz; les deux traitements étaient administrés conjointement avec l'emtricitabine et le ténofovir.

Le tableau 15 présente les résultats à la semaine 156.

**Tableau 15 – Résultats virologiques par traitement suivant la répartition au hasard à la semaine 156 de l'étude 021**

|  | <b>ISENTRESS®<br/>400 mg<br/>2 fois par jour<br/>(N = 281)</b> | <b>Éfavirenz<br/>600 mg<br/>Au coucher<br/>(N = 282)</b> | <b>Écart<br/>(ISENTRESS® – Éfavirenz)<br/>(IC)</b> |
|--|--|--|--|
| <b>Sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL</b>   | 76 %   | 68 %   | 7,4 %<br>(-0,1 % à 14,7 %)                         |
| <b>Échec virologique*</b>  | 9 %  | 13 %   |  |
| <b>Aucune donnée virologique à la semaine 156</b>  |  |  |  |
| <b>Raisons</b>   |  |  |  |
| <b>Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès†</b>  | 4 %  | 7 %  |  |
| <b>Abandon de l'étude pour d'autres raisons‡</b>   | 10 %   | 10 %   |  |
| <b>Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude</b>   | 1 %  | 1 %  |  |
| <p>* Y compris les sujets qui ont abandonné le traitement avant la semaine 156 en raison du manque d'efficacité ou les sujets qui présentaient un taux d'ARN du VIH ≥ 50 copies pendant la fenêtre temporelle de 156 semaines.</p> <p>† Y compris les sujets qui ont abandonné le traitement en raison d'EI ou de décès, à tout moment entre le jour 1 et la fenêtre temporelle de 156 semaines, s'il en résultait une absence de données virologiques pendant le traitement dans la fenêtre temporelle de 156 semaines.</p> <p>‡ Autres sujets inclus : patients ayant retiré leur consentement, perdus de vue pendant le suivi, déménagés, etc., si la charge virale au moment de l'abandon était &lt; 50 copies/mL.</p> |  |  |  |

La variation moyenne du nombre de cellules CD4, par rapport aux valeurs initiales, était de 281 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe recevant ISENTRESS<sup>®</sup> à 400 mg deux fois par jour, et de 241 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe recevant l'éfavirenz à 600 mg au coucher.

Dans l'étude STARTMRK portant sur des traitements antirétroviraux d'association chez des patients n'ayant jamais été traités auparavant, ISENTRESS<sup>®</sup> administré conjointement avec l'emtricitabine (+) ténofovir a montré pendant 156 semaines une efficacité virologique et immunologique constante par rapport à l'éfavirenz administré conjointement avec l'emtricitabine (+) ténofovir pour l'ensemble des facteurs démographiques et pronostiques initiaux, incluant : taux plasmatique initial d'ARN du VIH > 100 000 copies/mL, nombre initial de cellules CD4 ≤ 50 cellules/mm<sup>3</sup>, groupes démographiques (incluant l'âge, le sexe, la région et la race), sous-types viraux (comparant la variante B aux autres variantes prises en tant que groupe) et co-infection par le virus de l'hépatite (hépatite B et/ou C).

## Résultats à long terme chez les patients n'ayant jamais été traités

**Tableau 16 – Proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH a baissé au-dessous de 50 copies/mL avec le temps dans le protocole 021 (patient n'ayant pas terminé l'étude = échec thérapeutique<sup>†</sup>)**

| Paramètre  | Visite      | Réponse   |                    |                                      |                    | Différence dans les taux de réponse (%) [groupe A moins groupe B] <sup>‡</sup> (IC à 95 %) |
|--|-------------|---|--------------------|--------------------------------------|--------------------|--|
|  |             | ISENTRESS <sup>®</sup> à 400 mg deux fois par jour (groupe A) |                    | Éfavirenz à 600 mg q.h.s. (groupe B) |                    |  |
|  |             | n/N   | % (IC à 95 %)      | n/N                                  | % (IC à 95 %)      |  |
| Proportion de patients ayant un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL | Semaine 2   | 62/281  | 22,1 (17,4 à 27,4) | 6/282                                | 2,1 (0,8 à 4,6)    | 20,3 (15,1 à 26,0)   |
|  | Semaine 4   | 144/279   | 51,6 (45,6 à 57,6) | 33/282                               | 11,7 (8,2 à 16,0)  | 40,6 (34,0 à 47,1)   |
|  | Semaine 8   | 209/281   | 74,4 (68,9 à 79,4) | 107/282                              | 37,9 (32,3 à 43,9) | 37,0 (29,6 à 44,1)   |
|  | Semaine 12  | 227/278   | 81,7 (76,6 à 86,0) | 169/282                              | 59,9 (54,0 à 65,7) | 22,1 (15,1 à 29,2)   |
|  | Semaine 16  | 242/281   | 86,1 (81,5 à 89,9) | 219/281                              | 77,9 (72,6 à 82,6) | 8,4 (2,2 à 14,8)   |
|  | Semaine 24  | 244/279   | 87,5 (83,0 à 91,1) | 239/282                              | 84,8 (80,0 à 88,7) | 2,7 (-3,1 à 8,5)   |
|  | Semaine 32  | 241/278   | 86,7 (82,1 à 90,5) | 239/280                              | 85,4 (80,7 à 89,3) | 1,3 (-4,5 à 7,2)   |
|  | Semaine 40  | 239/280   | 85,4 (80,7 à 89,3) | 234/281                              | 83,3 (78,4 à 87,4) | 2,1 (-4,0 à 8,2)   |
|  | Semaine 48  | 241/280   | 86,1 (81,5 à 89,9) | 230/281                              | 81,9 (76,8 à 86,2) | 4,2 (-1,9 à 10,3)  |
|  | Semaine 60  | 231/281   | 82,2 (77,2 à 86,5) | 225/282                              | 79,8 (74,6 à 84,3) | 2,4 (-4,1 à 8,9)   |
|  | Semaine 72  | 241/281   | 85,8 (81,1 à 89,6) | 231/282                              | 81,9 (76,9 à 86,2) | 3,8 (-2,3 à 10,0)  |
|  | Semaine 84  | 234/280   | 83,6 (78,7 à 87,7) | 223/281                              | 79,4 (74,2 à 83,9) | 4,2 (-2,3 à 10,7)  |
|  | Semaine 96  | 228/281   | 81,1 (76,1 à 85,5) | 222/282                              | 78,7 (73,5 à 83,4) | 2,4 (-4,3 à 9,0)   |
|  | Semaine 108 | 228/281   | 81,1 (76,1 à 85,5) | 211/279                              | 75,6 (70,2 à 80,5) | 5,4 (-1,4 à 12,2)  |
|  | Semaine 120 | 220/277   | 79,4 (74,2 à 84,0) | 213/281                              | 75,8 (70,4 à 80,7) | 3,5 (-3,4 à 10,4)  |
|  | Semaine 132 | 214/279   | 76,7 (71,3 à 81,5) | 207/281                              | 73,7 (68,1 à 78,7) | 2,9 (-4,2 à 10,1)  |
| Semaine 144  | 217/280     | 77,5 (72,2 à 82,3)  | 197/281            | 70,1 (64,4 à 75,4)                   | 7,3 (0,0 à 14,5)   |  |
| Semaine 156  | 212/281     | 75,4 (70,0 à 80,4)  | 192/282            | 68,1 (62,3 à 73,5)                   | 7,3 (-0,2 à 14,7)  |  |

<sup>†</sup> Données manquantes : Les patients qui n'ont pas terminé l'étude ont été considérés comme des échecs thérapeutiques.

<sup>‡</sup> Une valeur positive signifie qu'ISENTRESS<sup>®</sup> est supérieur à l'éfavirenz. Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode de Miettinen et Nurminen, la pondération étant proportionnelle à la taille de chacune des strates (taux initial d'ARN du VIH > 50 000 copies/mL ou ≤ 50 000 copies/mL).

À noter : ISENTRESS<sup>®</sup> et l'éfavirenz ont été administrés conjointement avec l'emtricitabine et le ténofovir.

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

n = Nombre de patients dans chaque sous-catégorie.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Dans une étude sur l'augmentation d'une dose intraveineuse sur une période de trois jours, les doses élevées de raltégravir administrées à des chiens ont causé la mort des animaux; on croit que les décès étaient attribuables à une arythmie cardiaque secondaire à la quantité excessive de sel de potassium, forme sous laquelle le médicament est administré. Des signes physiques légers ont été notés avec les doses plus faibles. Dans une étude de 7 jours chez les chiens à qui on a administré des doses intraveineuses de 100 mg/kg/jour (exposition au médicament environ 23 fois plus élevée que celle observée à la dose recommandée chez l'humain), les effets du

traitement ont été limités à des signes physiques, notamment une perte de poids corporel, une augmentation minimale du taux d'azote uréique sanguin, une augmentation de l'activité de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline, une hausse du taux de cholestérol et une dilatation très légère des tubules rénaux.

### **Toxicité chronique**

Des études sur la toxicité chronique à la suite de l'administration de doses répétées ont été menées chez des rats (étude de 6 mois) et des chiens (étude de 1 an). On a observé des vomissements transitoires ou intermittents (ou les deux) et une perte de poids chez des chiens qui ont reçu le raltégravir à raison de 360 mg/kg/jour (exposition 9 fois plus élevée que celle observée à la dose recommandée chez l'humain). Chez les rats, on a rapporté des décès précédés de signes physiques d'intolérance au médicament à la dose de 600 mg/kg/jour (exposition 4,8 fois plus élevée que celle observée à la dose recommandée chez l'humain), mais non à la dose de 120 mg/kg/jour. Toujours chez les rats, une inflammation de la cavité nasale et une dégénérescence de la muqueuse gastrique sont survenues à la dose de 120 mg/kg/jour (exposition 1,6 fois plus élevée que celle observée à la dose recommandée chez l'humain); ces observations suggèrent que le raltégravir a des propriétés irritantes.

### **Carcinogénèse, mutagenèse et effets sur la fertilité**

Les études sur la carcinogénèse du raltégravir chez des souris n'ont révélé aucun pouvoir carcinogène. Aux doses maximales, soit 400 mg/kg/jour (femelles) et 250 mg/kg/jour (mâles), l'exposition générale a été environ 2 fois plus élevée chez les femelles comparativement à l'ASC (54  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ) d'une dose clinique de 400 mg 2 fois par jour, alors qu'elle était égale dans le cas des mâles. Chez les rats, le pouvoir carcinogène, jugé propre à cette espèce, a été établi, malgré sa faible pertinence pour l'humain. Chez cette espèce, des cancers (carcinomes spinocellulaires) du nez/rhinopharynx sont survenus chez des rats ayant reçu les doses élevée et intermédiaire. Ces cancers sont considérés comme étant dus au dépôt ou à l'aspiration (ou les deux) du médicament au niveau de la muqueuse du nez/rhinopharynx au cours du traitement, et sont une conséquence prévisible d'une irritation et d'une inflammation chroniques. Par conséquent, l'incidence accrue de ces cancers était reliée aux concentrations élevées de raltégravir administrées par voie orale (> 300 mg/kg) plutôt qu'à l'exposition générale. Toutefois, aux concentrations sans effet toxique l'exposition générale était de 1,4 à 1,7 fois plus élevée environ que l'ASC (54  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ) d'une dose clinique de 400 mg 2 fois par jour.

Tous les résultats d'études sur la génotoxicité évaluant la mutagenèse et la clastogénèse ont été négatifs.

Aucun effet sur la fertilité n'a été noté chez les rats mâles et femelles qui avaient reçu des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour, soit une exposition 3 fois plus élevée que celle observée à la dose recommandée chez l'humain.

### **Développement**

L'administration orale de doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour chez de jeunes rats a entraîné des effets irritants au niveau de l'estomac, semblables à ceux observés chez les rats adultes. Aucun autre effet toxique n'a été noté chez les jeunes rats indiquant que ceux-ci n'étaient pas plus sensibles aux effets du médicament que les rats adultes.

Une augmentation reliée au traitement de l'incidence des côtes surnuméraires par rapport aux témoins a été observée chez des rats ayant reçu 600 mg/kg/jour (exposition 4,4 fois supérieure à celle observée à la dose recommandée chez l'humain).

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen B-Y, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, Liporace R, Schwartz R, Isaacs R, Gilde LR, Wenning L, Zhao J, Teppler H. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. 2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:509-515.
2. Grinsztejn B, Nguyen B-Y, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, Gonzalez CJ, Chen J, Harvey C, Isaacs RD. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:1261-69.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **ISENTRESS®** **comprimés de raltégravir** **(sous forme de raltégravir potassique)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ISENTRESS® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet d'ISENTRESS®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Qu'est-ce que l'infection par le VIH?

L'infection par le VIH est une maladie qui détruit la capacité de l'organisme de se protéger contre les infections.

- Le VIH est un virus qui attaque certains globules blancs et affaiblit le système immunitaire.
- Le VIH se propage par contact avec du sang contaminé ou par contact sexuel avec une personne infectée.

##### Les raisons d'utiliser ce médicament

- ISENTRESS®, en association avec d'autres antirétroviraux, est un médicament qui aide à maîtriser l'infection par le VIH.
- Votre médecin vous a prescrit ISENTRESS® pour vous aider à maîtriser l'infection par le VIH.

ISENTRESS® n'a pas été évalué chez des enfants de moins de 16 ans.

##### Les effets de ce médicament

ISENTRESS® est un médicament qui aide à maîtriser l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, aussi connu sous l'abréviation VIH. Ce virus cause le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).

##### Comment ISENTRESS® agit-il?

- ISENTRESS® bloque une enzyme essentielle pour que le virus (VIH) puisse fabriquer d'autres virus. Cette enzyme s'appelle l'intégrase du VIH.
- ISENTRESS® est utilisé conjointement avec d'autres médicaments contre le VIH. Ces médicaments sont aussi appelés « antirétroviraux ».

##### Lorsqu'il est utilisé en même temps que d'autres médicaments contre le VIH, ISENTRESS® peut avoir deux effets :

1. ISENTRESS® peut réduire la quantité de VIH dans votre sang (appelée aussi « charge virale »).
  - La réduction de la quantité de VIH dans votre sang peut contribuer à maintenir votre système immunitaire en santé.
  - Ceci peut donc aider votre système immunitaire à lutter contre les infections.

2. ISENTRESS® peut aussi augmenter le nombre de globules blancs dans votre sang, ce qui peut aussi aider à lutter contre le virus (VIH).
  - Les médecins appellent ces globules blancs, lymphocytes ou cellules T CD4.

ISENTRESS® n'a pas nécessairement ces effets chez tous les patients.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Ne prenez pas ISENTRESS® si vous présentez une hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce médicament (voir Les ingrédients non médicinaux).

##### L'ingrédient médicinal

Raltégravir potassique

##### Les ingrédients non médicinaux

Phosphate de calcium dibasique anhydre, hypromellose 2208, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamère 407 (contient 0,01 % de butylhydroxytoluène comme antioxydant), stéarylfumarate de sodium.

L'enrobage par film contient les ingrédients inactifs suivants : oxyde de fer noir, polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, talc, oxyde de fer rouge et dioxyde de titane.

##### Les formes posologiques

ISENTRESS® est offert en comprimé enrobé par film de couleur rose, de forme ovale, portant l'inscription 227 d'un côté et contenant 400 mg de raltégravir (sous forme de raltégravir potassique) comme ingrédient actif.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Informez votre médecin au sujet de tous les médicaments que vous prenez** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ISENTRESS® si :

- vous avez des allergies;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
  - ISENTRESS® n'est pas recommandé pendant la grossesse. ISENTRESS® n'a pas été évalué chez les femmes enceintes.
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire.
  - On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur bébé, car ce dernier pourrait contracter le VIH par le lait maternel.
  - Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

### Autres mises en garde

#### **ISENTRESS® diminue-t-il le risque de transmettre le VIH à d'autres personnes?**

Non. ISENTRESS® ne diminue pas le risque de transmettre le VIH à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou exposition à votre sang.

- Continuez d'adopter des pratiques sexuelles à risques réduits.
- Utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane ou d'autres méthodes de barrière pour diminuer le risque de contact sexuel avec des liquides organiques, y compris le sperme, les sécrétions vaginales et le sang.
- Ne réutilisez et ne partagez jamais des aiguilles.
- Demandez à votre médecin toute question qui vous préoccupe concernant les pratiques sexuelles à risques réduits et les moyens d'éviter de transmettre le VIH à d'autres personnes.

#### **Que devez-vous savoir de plus?**

- ISENTRESS® ne guérit pas l'infection par le VIH ni le SIDA.
- Il est très important de vous faire suivre par votre médecin pendant le traitement avec ISENTRESS®.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Informez votre médecin au sujet de tous les médicaments que vous prenez, y compris :

- les médicaments d'ordonnance, notamment la rifampine qui peut interagir avec ISENTRESS®
- les médicaments en vente libre
- les suppléments vitaminiques
- les produits à base d'herbes médicinales

Sachez quels médicaments vous prenez.

- Dressez une liste des médicaments que vous prenez. Montrez cette liste au médecin et au pharmacien lorsque vous devez prendre un nouveau médicament.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

#### Dose habituelle chez l'adulte

Prenez ISENTRESS® exactement comme l'a prescrit votre médecin. L'utilisation recommandée est la suivante :

- Prenez un seul comprimé à 400 mg à la fois.
- Prenez votre médicament deux fois par jour.
- Prenez votre médicament par voie orale.
- Vous pouvez prendre votre médicament avec ou sans aliments ou boissons.

Ne changez pas la dose et ne cessez pas de prendre ISENTRESS® ou tout autre médicament contre le VIH sans en parler d'abord avec votre médecin.

#### **IMPORTANT : Prenez ISENTRESS® exactement comme l'a prescrit votre médecin et aux bons moments de la journée, car autrement :**

- La quantité de virus (VIH) dans votre sang pourrait augmenter si vous cessez de prendre le médicament, même pour une courte période de temps.

- Le virus pourrait développer une résistance à ISENTRESS® et il serait plus difficile de traiter votre infection.
- Vos médicaments pourraient perdre leur efficacité contre le VIH.
- L'activité d'ISENTRESS® pourrait être réduite (à cause de la résistance virale).

#### Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé (p. ex., un médecin), le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

#### Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Si vous n'y pensez qu'au moment de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et revenez à votre horaire régulier. NE prenez PAS deux comprimés d'ISENTRESS® en même temps. Autrement dit, NE doublez PAS la dose.

ISENTRESS® doit être utilisé avec d'autres médicaments contre le VIH.

#### **Assurez-vous de toujours avoir une réserve de vos médicaments contre le VIH.**

- Lorsque votre réserve d'ISENTRESS® commence à baisser, procurez-vous-en chez votre médecin ou votre pharmacien.
- N'attendez pas de ne plus avoir de médicament pour vous en procurer de nouveau.

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tout autre médicament, ISENTRESS® peut causer des effets indésirables, appelés effets secondaires, bien que ceux-ci ne surviennent pas chez tous les patients. Dans les études, les effets secondaires ont été généralement légers et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement avec ISENTRESS®. Les effets secondaires rapportés chez les patients traités avec ISENTRESS® étaient semblables à ceux observés chez les sujets recevant un comprimé ne contenant pas le médicament (placebo).

Les effets secondaires d'ISENTRESS® les plus fréquents sont, entre autres :

- nausées
- maux de tête
- diarrhée
- fièvre
- vomissements
- fatigue
- étourdissements
- troubles du sommeil
- toux
- éruption cutanée
- fatigue
- infection des voies respiratoires supérieures
- inflammation des voies nasales et de la gorge
- bronchite

En outre, depuis la commercialisation du médicament, d'autres réactions ont été signalées :

- dépression et pensées suicidaires; si vous présentez ces effets, parlez-en à votre médecin.
- autres effets secondaires rapportés : faible nombre de plaquettes sanguines, maladresse et manque de coordination, éruption cutanée accompagnée ou non d'une augmentation de certains globules blancs et réaction cutanée grave; si vous présentez ces effets, parlez-en à votre médecin.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA), des signes et des symptômes d'inflammation reliés à des infections opportunistes peuvent survenir au début du traitement avec une association de médicaments antirétroviraux. Avertissez votre médecin immédiatement si vous notez tout symptôme d'infection.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires inexplicables au cours de votre traitement avec ISENTRESS®.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez une éruption cutanée. Des réactions cutanées graves et potentiellement fatales ainsi que des réactions allergiques ont été rapportées chez certains patients traités au moyen d'ISENTRESS®.

Informez votre médecin si vous présentez des effets secondaires inhabituels ou si des effets secondaires connus persistent ou s'aggravent. Pour de plus amples renseignements, discutez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

| Symptômes / effets |   | Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien |              | Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien |
|--------------------|---|--|--------------|--|
|                    |   | Cas graves seulement                               | Tous les cas |  |
| Peu fréquents      | <u>réactions cutanées graves et réactions allergiques</u> parfois potentiellement fatales et caractérisées par les symptômes suivants : éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire cutanées, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer |  |              | ✓  |
|                    | fatigue persistante   | ✓  |              |  |
|                    | <u>nombre insuffisant de globules blancs</u> : infections fréquentes avec fièvre, frissons intenses, mal de gorge ou ulcérations buccales   | ✓  |              |  |
|                    | <u>nombre insuffisant de globules rouges</u> : fatigue, maux de tête, essoufflement pendant les activités physiques, étourdissements, teint pâle  | ✓  |              |  |
|                    | douleur thoracique intense  |  |              | ✓  |
|                    | <u>troubles d'estomac</u> : douleur, nausées, vomissements, brûlures  | ✓  |              |  |
|                    | <u>maladie du foie</u> : maladies du foie avec nausées, vomissements, perte d'appétit, malaise général, fièvre, démangeaisons, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée  |  | ✓            |  |
|                    | <u>maladie des reins</u> : nausées, perte d'appétit et faiblesse, faible quantité ou absence d'urine, difficulté à respirer   |  |              | ✓  |
|                    | dépression, pensées et comportements suicidaires  |  | ✓            |  |
|                    | tremblements  |  | ✓            |  |
|                    | troubles de la parole   |  | ✓            |  |
|                    | troubles de l'attention   |  | ✓            |  |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec ISENTRESS®.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ISENTRESS® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Gardez ISENTRESS® et tout médicament hors de la portée des enfants.

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
  - par courrier : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse (IA) 0701E  
Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

ou à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-800-369-3090, ou
  - par courrier : Merck Canada Inc.  
Pharmacovigilance  
C.P. 1005  
Pointe-Claire-Dorval, QC H9R 4P8

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse : <http://www.merck.ca> ou en communiquant avec Merck Canada Inc. au : 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 10 février 2012

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

© 2011, 2012, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**  
Tous droits réservés.

