

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **ISENTRESS®**

(\* sous forme de raltégravir potassique)

comprimés de raltégravir\* à 400 mg

comprimés à croquer de raltégravir\* à 25 mg ou à 100 mg

 **ISENTRESS HD®**

(sous forme de raltégravir potassique)

comprimés de raltégravir à 600 mg

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

Merck Canada Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
www.merck.ca

Date de l'autorisation initiale :  
2007-11-09

Date de révision :  
2023-10-30

Numéro de contrôle de la présentation : 276444

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	
<b>7.1 Populations particulières</b>	2022-06

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose omise.....	6
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	11
7.1.3 Enfants (de 2 à 18 ans).....	11
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	12
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	20

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	21
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	23
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	27
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>28</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28
9.3	Interactions médicament-comportement.....	28
9.4	Interactions médicament-médicament .....	28
9.5	Interactions médicament-aliment .....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	34
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	34
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>35</b>
10.1	Mode d'action .....	35
10.2	Pharmacodynamie .....	35
10.3	Pharmacocinétique .....	35
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>40</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>40</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>41</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>41</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>42</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	42
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>56</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>58</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>60</b>

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

### **1 INDICATIONS**

#### **Adultes**

ISENTRESS® et ISENTRESS HD® (raltégravir) sont indiqués 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 les adultes.

#### **1.1 Enfants**

##### **Enfants (de 2 à 18 ans et pesant au moins 7 kg) :**

ISENTRESS® est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants et les adolescents âgés de 2 ans et plus ayant un poids d'au moins 7 kg.

L'utilisation d'ISENTRESS® n'est pas autorisée chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 7 kg.

ISENTRESS HD® est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants et les adolescents ayant un poids d'au moins 40 kg.

L'utilisation d'ISENTRESS HD® n'est pas autorisée chez les enfants et les adolescents pesant moins de 40 kg.

(Voir les sections 7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (de 2 à 18 ans) et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

#### **1.2 Personnes âgées**

##### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Dans les études cliniques avec ISENTRESS®, 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.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- ISENTRESS® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients du médicament. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

ISENTRESS HD® est offert dans la présentation suivante :

- Comprimés pelliculés à 600 mg, à prendre une fois par jour

ISENTRESS® est offert dans les présentations suivantes :

- Comprimés pelliculés à 400 mg, à prendre deux fois par jour
- Comprimés à croquer à 100 mg (sécables) et à 25 mg, à prendre deux fois par jour

Comme les présentations ont des profils pharmacocinétiques distincts, il ne faut pas remplacer les comprimés à 600 mg par les comprimés à 400 mg pour obtenir la dose de 1 200 mg une fois par jour ni utiliser les comprimés à croquer en remplacement des comprimés à 400 mg ou à 600 mg (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Durant l'administration concomitante de comprimés ISENTRESS® à 400 mg et de rifampine, la dose recommandée d'ISENTRESS® chez les adultes est de 800 mg deux fois par jour. Il n'existe aucune donnée permettant d'orienter le traitement associant ISENTRESS® et la rifampine chez les patients de moins de 18 ans (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose maximale des comprimés à croquer est de 300 mg deux fois par jour.

Dans le cadre d'un traitement chez les patients infectés par le VIH-1, la posologie d'ISENTRESS® ou d'ISENTRESS HD® est la suivante :

**ISENTRESS® administré deux fois par jour :**

**Adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans :** Un comprimé à 400 mg deux fois par jour, administré par voie orale.

**Enfants âgés de 2 à moins de 12 ans :** Comprimés à croquer : dose en fonction du poids jusqu'à un maximum de 300 mg deux fois par jour comme cela est indiqué dans le tableau 1.

**Tableau 1 – Posologie recommandée des comprimés à croquer ISENTRESS®\* chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans et dont le poids est d'au moins 7 kg**

Poids corporel (kg)	Posologie	Nombre de comprimés à croquer par dose
7 à < 10	50 mg 2 fois par jour	0,5 × 100 mg <sup>†</sup> ou 2 × 25 mg
10 à < 14	75 mg 2 fois par jour	3 × 25 mg ou 0,5 × 100 mg <sup>†</sup> + 1 × 25 mg
14 à < 20	100 mg 2 fois par jour	1 × 100 mg
20 à < 28	150 mg 2 fois par jour	1,5 × 100 mg <sup>†</sup> ou 1 × 100 mg + 2 × 25 mg
28 à < 40	200 mg 2 fois par jour	2 × 100 mg
Au moins 40	300 mg 2 fois par jour	3 × 100 mg

\* Pour les comprimés à croquer, la posologie recommandée en fonction du poids a été calculée pour obtenir une prise d'environ 6 mg/kg/dose, deux fois par jour.  
<sup>†</sup> Le comprimé à croquer à 100 mg peut être divisé en deux parties égales.

## **ISENTRESS HD® administré une fois par jour :**

**Adultes et adolescents dont le poids est d'au moins 40 kg, n'ayant jamais été traités ou ayant obtenu une suppression de la charge virale à la suite d'un traitement initial au moyen d'ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour :**

Deux comprimés à 600 mg une fois par jour, administrés par voie orale.

Ne pas remplacer les comprimés à 600 mg par les comprimés à 400 mg pour obtenir la dose de 1 200 mg une fois par jour.

### **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 ajustement 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.

### **Rénal**

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 ajustement de la posologie n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale.

## **4.3 Reconstitution**

Sans objet.

## **4.4 Administration**

ISENTRESS® doit être administré en association avec d'autres antirétroviraux.

ISENTRESS® peut être administré avec ou sans aliments.

## **4.5 Dose omise**

Si le patient omet une dose d'ISENTRESS®, il doit la prendre le plus tôt possible, à moins que cette dose ne se trouve trop rapprochée de la suivante, auquel cas il convient de sauter la dose omise et de revenir à l'horaire habituel.

## **5 SURDOSAGE**

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

On ne dispose d'aucune information spécifique sur le traitement du surdosage avec ISENTRESS®. Dans des études de phase I, l'administration de doses multiples aussi élevées que 1 800 mg (trois comprimés de 600 mg), à raison d'une fois par jour pendant 28 jours, et 800 mg, à raison de deux fois par jour, n'a pas entraîné de signes de toxicité. L'administration occasionnelle d'une dose de 2 400 mg par jour au cours des études de phase 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 deux fois par jour et en présence d'agents, tels que le ténofovir et l'atazanavir, qui entraînent une augmentation de 50 % à 70 % de l'exposition au raltégravir.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés contenant 400 mg ou 600 mg de raltégravir (sous forme de raltégravir potassique)	
	Le comprimé pelliculé ISENTRESS® à 400 mg contient 434,4 mg de raltégravir (sous forme de sel de potassium), équivalent à 400 mg de raltégravir phénol libre.	Cellulose microcristalline, hypromellose 2208, monohydrate de lactose, phosphate de calcium dibasique anhydre, poloxamère 407 (contient 0,01 % de butylhydroxytoluène comme antioxydant), stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium. L'enrobage par film contient en outre les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol 3350 et talc.
	Le comprimé pelliculé ISENTRESS HD® à 600 mg contient 651,6 mg de raltégravir (sous forme de sel de potassium), équivalent à 600 mg de raltégravir phénol libre.	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose 2910 et stéarate de magnésium. L'enrobage par film contient en outre les ingrédients inactifs suivants : cire de carnauba, dioxyde de titane, hypromellose 2910, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et triacétine.
	Comprimés à croquer contenant 25 mg ou 100 mg de raltégravir (sous forme de raltégravir potassique)	
	Le comprimé à croquer ISENTRESS® à 25 mg contient 27,16 mg de raltégravir (sous forme de sel de potassium), équivalent à 25 mg de raltégravir phénol libre.	Acide oléique, arômes naturels et artificiels (orange, banane et masquant), citrate de sodium dihydraté, crospovidone, éthanol (à l'état de traces), éthylcellulose 20 cP, fructose, glycyrrhizinate monoammoniacal, hydroxyde d'ammonium, hydroxypropylcellulose, hypromellose 2910/6 cP, lécithine de soya, macrogol/PEG 400, mannitol, oxyde de fer jaune, phénylalanine (un composant de l'édulcorant artificiel aspartame), saccharine sodique, sorbitol, stéarate de magnésium, stéarylfumarate de sodium, sucralose et triglycérides à chaîne moyenne.
	Le comprimé à croquer ISENTRESS® à 100 mg contient 108,6 mg de raltégravir (sous forme de sel de potassium), équivalent à 100 mg de raltégravir phénol libre.	Les comprimés ISENTRESS® à 100 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge.

Le comprimé pelliculé ISENTRESS HD® à 600 mg est jaune, de forme ovale et porte le logo Merck et l'inscription 242 gravés d'un côté. Il est vendu dans des flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD), munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 60 comprimés et un dessiccant (gel de silice).

Le comprimé pelliculé ISENTRESS® à 400 mg est rose, de forme ovale et porte l'inscription 227 d'un côté. Flacon individuel de 60.

ISENTRESS® à 100 mg est offert en comprimé à croquer de couleur orange pâle, de forme ovale, sécable, portant le logo Merck gravé d'un côté de la rainure et l'inscription 477 de l'autre, et marqué d'une rainure du côté inverse. Flacon individuel de 60.

ISENTRESS® à 25 mg est offert en comprimé à croquer de couleur jaune pâle, de forme ronde, à surface plane, à bords biseautés portant le logo Merck gravé d'un côté et l'inscription 473 de l'autre. Flacon individuel de 60.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Il ne faut pas substituer les comprimés à croquer ISENTRESS® ou les comprimés pelliculés ISENTRESS® à 400 mg aux comprimés pelliculés ISENTRESS HD® à 600 mg.

### **Réactions cutanées sévères et réactions d'hypersensibilité :**

Des réactions cutanées sévères, 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 sévère ou d'hypersensibilité (soit, entre autres, d'éruption cutanée sévère 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'angioœdème), on doit interrompre immédiatement l'administration d'ISENTRESS® 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® ou tout autre agent présumé responsable pourrait entraîner une réaction potentiellement fatale.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Antiacides**

Il n'est pas recommandé d'administrer des antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium conjointement avec ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir).

L'administration concomitante d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et d'antiacides contenant du carbonate de calcium, de l'aluminium ou du magnésium a entraîné une baisse des concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante d'ISENTRESS® et de tels antiacides n'est pas recommandée.



### Atazanavir

L'administration concomitante d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et d'atazanavir a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante des deux médicaments n'est pas recommandée (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### Tipranavir/ritonavir

L'administration concomitante d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et de l'association tipranavir/ritonavir pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques minimales du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante d'ISENTRESS® et de cette association n'est pas recommandée (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### Puissants inducteurs enzymatiques de métabolisation des médicaments

Il faut user de prudence lorsqu'on administre ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour conjointement avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (p. ex., la rifampine) en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'administration concomitante de puissants inducteurs enzymatiques de métabolisation des médicaments (p. ex., la rifampine) et d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'a pas fait l'objet d'études, mais elle pourrait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques minimales du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et de ces puissants inducteurs enzymatiques n'est pas recommandée (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### Endocrinien/métabolisme

#### **Phénylcétonurie**

Les comprimés à croquer ISENTRESS® renferment de la phénylalanine, un composant de l'aspartame. La phénylalanine peut s'avérer nocive chez les patients présentant une phénylcétonurie.

### Immunitaire

#### **Syndrome inflammatoire 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.

L'apparition de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) a également été signalée lors de reconstitution immunitaire; toutefois, le délai avant leur apparition varie, et il peut s'écouler des mois entre le début du traitement et la manifestation de tels troubles.

### Musculo-squelettique

Des anomalies de grades 2 à 4 ont été observées pour la créatine kinase chez des patients traités au moyen du raltégravir (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés avec le raltégravir. Dans la plupart des cas, un 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® 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.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

#### Données chez l'humain

ISENTRESS n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. ISENTRESS ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Au total, 1 032 rapports prospectifs d'exposition au raltégravir pendant la grossesse ayant mené à 967 naissances vivantes ont été signalés au registre d'exposition à des antirétroviraux pendant la grossesse. Parmi ces rapports, 514 concernent des expositions durant le premier trimestre (424 expositions en période péri-conceptionnelle). Le taux d'anomalies congénitales était de 3,5 % (IC à 95 % : 2,1 % à 5,5 %) après l'exposition au raltégravir au cours du premier trimestre, et de 3,6 % (IC à 95 % : 2,0 % à 5,7 %) après une exposition au raltégravir au cours des deuxième ou troisième trimestres. Le taux d'avortements spontanés n'est pas rapporté dans le registre. Aux États-Unis, les taux d'avortements spontanés et de morts fœtales/de mortinatalité de base pour l'ensemble de la population sont de 15 à 20 % et d'environ 3 %, respectivement. Le risque général d'anomalies congénitales majeures et d'avortements spontanés dans la population faisant l'objet de l'indication est inconnu. Le taux d'anomalies congénitales de base observé dans la population de référence aux États-Unis (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program [MACDP]) était de 2,7 %. Parmi les limites méthodologiques du registre, il convient de mentionner que le MACDP est utilisé comme groupe témoin externe. Hors, la population du MACDP ne se rapporte à aucune maladie particulière, les femmes et les nourrissons qui y sont évalués proviennent d'une région géographique restreinte et l'issue des grossesses s'étant terminées avant 20 semaines de gestation y est absente.

Les données quant à l'utilisation d'ISENTRESS® à une dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour chez les femmes enceintes sont limitées.

#### Données chez l'animal

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.

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

Afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les patientes enceintes exposées à ISENTRESS®, un registre international d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse a été établi.

On invite les médecins à signaler les cas d'exposition pendant la grossesse aux fins d'inclusion dans le registre :

<http://www.apregistry.com/>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

#### **7.1.2 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® 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.

#### **7.1.3 Enfants (de 2 à 18 ans)**

D'après une étude clinique ouverte et multicentrique menée chez des enfants, le profil d'innocuité d'ISENTRESS® en comprimé à croquer à 25 mg et à 100 mg et en comprimé à 400 mg chez les enfants de 2 ans et plus était comparable à celui observé chez les adultes (voir 8.2.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants). L'innocuité et l'efficacité d'ISENTRESS® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

ISENTRESS® à une dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants. L'analyse pharmacocinétique de population par modélisation et simulation appuie toutefois l'administration d'une dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour chez les enfants dont le poids est d'au moins 40 kg (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'administration d'une dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'est PAS recommandée chez les enfants dont le poids est inférieur à 40 kg.

#### **7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Dans les études cliniques avec ISENTRESS®, 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.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables d'intensité modérée ou sévère les plus fréquents (signalés chez au moins 2 % des patients) sont les suivants : insomnie, maux de tête, étourdissements, nausées et fatigue.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

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

#### Effets indésirables chez les adultes ayant déjà été traités

L'évaluation de l'innocuité d'ISENTRESS® chez des patients ayant déjà été traités est fondée sur les données regroupées de deux études cliniques avec répartition aléatoire (protocoles 018 et 019) dans lesquelles 462 patients ont reçu ISENTRESS® à la dose recommandée de 400 mg deux 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® à 400 mg deux fois par jour, et 322 patients-années dans le groupe recevant le placebo.

Dans l'analyse regroupant les données des deux études (protocoles 018 et 019), les effets indésirables cliniques les plus fréquemment (> 10 % dans l'un ou l'autre des groupes) rapportés dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg deux 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), 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 %).

Le tableau 3 présente les effets indésirables cliniques, indépendamment de la gravité et du lien de causalité, survenus chez  $\geq 2$  % des adultes ayant déjà été traités.

**Tableau 3 – 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 aléatoire (P018 et P019)			
	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour + TFO (N = 462)		Placebo + TFO (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>Affections hématologiques et du système 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>Affections oculaires</b>	44	(9,5)	18	(7,6)
Conjonctivite	16	(3,5)	1	(0,4)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	262	(56,7)	126	(53,2)

Système organique, terme privilégié	Études avec répartition aléatoire (P018 et P019)			
	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour + TFO (N = 462)		Placebo + TFO (N = 237)	
	n	(%)	n	(%)
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)
Flatulences	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 anomalies au site d'administration</b>	<b>194</b>	<b>(42,0)</b>	<b>94</b>	<b>(39,7)</b>
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>Infections et infestations</b>	<b>328</b>	<b>(71,0)</b>	<b>153</b>	<b>(64,6)</b>
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)
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>Investigations</b>	<b>38</b>	<b>(8,2)</b>	<b>23</b>	<b>(9,7)</b>
Perte de poids	16	(3,5)	9	(3,8)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>75</b>	<b>(16,2)</b>	<b>30</b>	<b>(12,7)</b>
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>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>151</b>	<b>(32,7)</b>	<b>55</b>	<b>(23,2)</b>
Arthralgie	30	(6,5)	10	(4,2)
Dorsalgie	33	(7,1)	10	(4,2)
Spasmes musculaires	17	(3,7)	8	(3,4)
Douleur musculo-squelettique	13	(2,8)	2	(0,8)
Myalgie	17	(3,7)	10	(4,2)

Système organique, terme privilégié	Études avec répartition aléatoire (P018 et P019)			
	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour + TFO (N = 462)		Placebo + TFO (N = 237)	
	n	(%)	n	(%)
Douleur aux extrémités	31	(6,7)	10	(4,2)
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes)</b>	70	(15,2)	19	(8,0)
Papillome cutané	31	(6,7)	9	(3,8)
<b>Affections 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>Affections 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>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	52	(11,3)	17	(7,2)
Troubles de l'érection	11	(2,4)	2	(0,8)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</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>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</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>Affections vasculaires</b>	54	(11,7)	20	(8,4)
Hypertension	35	(7,6)	9	(3,8)

### Interruption du traitement

Dans l'analyse des données regroupées de deux études (protocoles 018 et 019), les taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables (cliniques et biochimiques) 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.

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

L'innocuité d'ISENTRESS® a été évaluée au cours de deux études de phase III chez des sujets infectés par le VIH et n'ayant jamais été traités : l'étude STARTMRK (protocole 021) a comparé ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour à l'éfavirenz, les deux en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil, alors que l'étude ONCEMRK (protocole 292) a comparé ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour à ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour, les deux en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

### Étude STARTMRK (protocole 021; ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour)

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 (+) fumarate de ténofovir disoproxil à 245 mg (N = 281), ou l'éfavirenz à 600 mg au coucher en association avec emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil (N = 282). Au cours de la phase de traitement à double insu, le suivi totalisait 1 104 patients-années dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil et 1 036 patients-années dans le groupe recevant l'éfavirenz à 600 mg au coucher + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

Le nombre de patients (%) présentant des effets indésirables cliniques ou des effets indésirables reliés au médicament était moins élevé dans le groupe recevant ISENTRESS® que dans celui recevant l'éfavirenz, d'après les valeurs nominales de p (0,325 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® + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil, comparativement aux patients traités avec l'éfavirenz + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil, étaient les suivants (fréquences respectives) : diarrhée (25,6 % et 27,0 %), nausées (16,7 % et 14,5 %), vomissements (8,2 % et 10,6 %), céphalées (26,0 % et 28,4 %), fatigue (9,3 % et 13,5 %), grippe (11,7 % et 13,5 %), rhinopharyngite (26,7 % et 22,3 %), infection des voies respiratoires supérieures (21,4 % et 20,2 %), arthralgie (8,5 % et 11,7 %), dorsalgie (12,1 % et 9,9 %), étourdissements (16,4 % et 38,3 %), rêves étranges (8,2 % et 13,1 %), anxiété (8,9 % et 11,0 %), dépression (10,3 % et 11,7 %), insomnie (15,7 % et 14,9 %), toux (16,7 % et 12,1 %), pyrexie (15,7 % et 13,8 %) et éruptions cutanées (7,8 % et 13,8 %).

Le tableau 4 présente les effets indésirables cliniques, indépendamment de la gravité et du lien de causalité, survenus chez ≥ 2 % des adultes n'ayant jamais été traités.

**Tableau 4 – 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® 400 mg 2 fois par jour (N = 281)		Éfavirenz 600 mg q.h.s. (N = 282)	
	n	(%)	n	(%)
Patients ayant présenté au moins un effet indésirable	271	(96,4)	276	(97,9)
Patients n'ayant présenté aucun effet indésirable	10	(3,6)	6	(2,1)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	25	(8,9)	14	(5,0)
Lymphadénopathie	13	(4,6)	5	(1,8)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	26	(9,3)	29	(10,3)
Vertiges	7	(2,5)	14	(5,0)
<b>Affections oculaires</b>	18	(6,4)	40	(14,2)
Conjonctivite	7	(2,5)	14	(5,0)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	169	(60,1)	175	(62,1)
Malaise abdominal	6	(2,1)	4	(1,4)
Distension abdominale	10	(3,6)	7	(2,5)
Douleur abdominale	25	(8,9)	20	(7,1)
Douleur dans le haut de l'abdomen	8	(2,8)	19	(6,7)

Système organique, terme privilégié	Étude 021 (étude avec répartition aléatoire)			
	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour (N = 281)		Éfavirenz 600 mg q.h.s. (N = 282)	
	n	(%)	n	(%)
Constipation	5	(1,8)	10	(3,5)
Diarrhée	72	(25,6)	76	(27,0)
Dyspepsie	25	(8,9)	14	(5,0)
Flatulences	14	(5,0)	19	(6,7)
Gastrite	14	(5,0)	12	(4,3)
Reflux gastro-œsophagien	9	(3,2)	7	(2,5)
Gingivite	8	(2,8)	7	(2,5)
Hémorroïdes	11	(3,9)	8	(2,8)
Nausées	47	(16,7)	41	(14,5)
Douleur dentaire	10	(3,6)	5	(1,8)
Vomissements	23	(8,2)	30	(10,6)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>101</b>	<b>(35,9)</b>	<b>126</b>	<b>(44,7)</b>
Asthénie	17	(6,0)	16	(5,7)
Douleur thoracique	8	(2,8)	13	(4,6)
Frissons	8	(2,8)	7	(2,5)
Fatigue	26	(9,3)	38	(13,5)
Syndrome pseudo-grippal	10	(3,6)	11	(3,9)
Malaise	5	(1,8)	6	(2,1)
Œdème périphérique	4	(1,4)	9	(3,2)
Douleur	11	(3,9)	7	(2,5)
Pyrexie	44	(15,7)	39	(13,8)
<b>Infections et infestations</b>	<b>222</b>	<b>(79,0)</b>	<b>216</b>	<b>(76,6)</b>
Acarodermatite	7	(2,5)	6	(2,1)
Sinusite aiguë	6	(2,1)	5	(1,8)
<i>Tinea corporis</i>	3	(1,1)	8	(2,8)
Bronchite	29	(10,3)	30	(10,6)
Infection de l'oreille	6	(2,1)	8	(2,8)
Folliculite	9	(3,2)	7	(2,5)
Furoncle	2	(0,7)	6	(2,1)
Gastro-entérite	18	(6,4)	19	(6,7)
Gastro-entérite virale	1	(0,4)	8	(2,8)
Herpès génital	12	(4,3)	15	(5,3)
Herpès ( <i>herpes simplex</i> )	10	(3,6)	11	(3,9)
Zona ( <i>herpes zoster</i> )	14	(5,0)	16	(5,7)
Grippe	33	(11,7)	38	(13,5)
Rhinopharyngite	75	(26,7)	63	(22,3)
Onychomycose	13	(4,6)	14	(5,0)
Candidose buccale	9	(3,2)	6	(2,1)
Herpès buccal	7	(2,5)	9	(3,2)
Otite moyenne	6	(2,1)	7	(2,5)
Pharyngite	27	(9,6)	26	(9,2)
Pneumonie	8	(2,8)	11	(3,9)
Infections des voies respiratoires	3	(1,1)	6	(2,1)
Rhinite	9	(3,2)	11	(3,9)
Syphilis secondaire	7	(2,5)	1	(0,4)
Sinusite	23	(8,2)	23	(8,2)
Syphilis	14	(5,0)	14	(5,0)
Pied d'athlète	8	(2,8)	7	(2,5)
Amygdalite	10	(3,6)	8	(2,8)
Abcès dentaire	5	(1,8)	6	(2,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	60	(21,4)	57	(20,2)
Urétrite	7	(2,5)	2	(0,7)
Infection urinaire	8	(2,8)	14	(5,0)



Système organique, terme privilégié	Étude O21 (étude avec répartition aléatoire)			
	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour (N = 281)		Éfavirenz 600 mg q.h.s. (N = 282)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	56	(19,9)	56	(19,9)
Contusion	6	(2,1)	9	(3,2)
Lacération	6	(2,1)	5	(1,8)
Entorse ligamentaire	4	(1,4)	7	(2,5)
Claquage musculaire	2	(0,7)	6	(2,1)
<b>Investigations</b>	18	(6,4)	26	(9,2)
Perte de poids	6	(2,1)	10	(3,5)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	39	(13,9)	54	(19,1)
Diminution de l'appétit	12	(4,3)	19	(6,7)
Hyperlipidémie	2	(0,7)	10	(3,5)
Hypertriglycéridémie	1	(0,4)	6	(2,1)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	95	(33,8)	105	(37,2)
Arthralgie	24	(8,5)	33	(11,7)
Dorsalgie	34	(12,1)	28	(9,9)
Spasmes musculaires	3	(1,1)	7	(2,5)
Douleur musculo-squelettique	5	(1,8)	10	(3,5)
Myalgie	11	(3,9)	15	(5,3)
Douleur cervicale	8	(2,8)	5	(1,8)
Douleur aux extrémités	18	(6,4)	15	(5,3)
<b>Tumeurs de nature bénigne, maligne ou non précisée (y compris les kystes et les polypes)</b>	33	(11,7)	43	(15,2)
Verrues anogénitales	8	(2,8)	13	(4,6)
Sarcome de Kaposi relié au SIDA	2	(0,7)	6	(2,1)
Papillome cutané	11	(3,9)	11	(3,9)
<b>Affections du système nerveux</b>	134	(47,7)	179	(63,5)
Étourdissements	46	(16,4)	108	(38,3)
Céphalées	73	(26,0)	80	(28,4)
Hypoesthésie	5	(1,8)	7	(2,5)
Troubles de la mémoire	6	(2,1)	0	(0,0)
Migraine	9	(3,2)	3	(1,1)
Paresthésie	8	(2,8)	13	(4,6)
Somnolence	3	(1,1)	22	(7,8)
<b>Affections psychiatriques</b>	99	(35,2)	127	(45,0)
Rêves étranges	23	(8,2)	37	(13,1)
Anxiété	25	(8,9)	31	(11,0)
Dépression	29	(10,3)	33	(11,7)
Insomnie	44	(15,7)	42	(14,9)
Cauchemars	10	(3,6)	15	(5,3)
Troubles du sommeil	2	(0,7)	7	(2,5)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	25	(8,9)	24	(8,5)
Dysurie	9	(3,2)	3	(1,1)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	35	(12,5)	41	(14,5)
Troubles de l'érection	13	(4,6)	5	(1,8)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	105	(37,4)	85	(30,1)
Asthme	3	(1,1)	6	(2,1)
Toux	47	(16,7)	34	(12,1)
Dyspnée	6	(2,1)	9	(3,2)
Congestion nasale	13	(4,6)	8	(2,8)
Douleur oropharyngée	22	(7,8)	15	(5,3)
Toux productive	8	(2,8)	4	(1,4)
Rhinite allergique	18	(6,4)	6	(2,1)
Rhinorrhée	10	(3,6)	10	(3,5)
Congestion des sinus	5	(1,8)	10	(3,5)

Système organique, terme privilégié	Étude O21 (étude avec répartition aléatoire)			
	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour (N = 281)		Éfavirenz 600 mg q.h.s. (N = 282)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	98	(34,9)	140	(49,6)
Acné	10	(3,6)	5	(1,8)
Alopécie	6	(2,1)	5	(1,8)
Dermatite	9	(3,2)	8	(2,8)
Dermatite allergique	2	(0,7)	8	(2,8)
Eczéma	9	(3,2)	5	(1,8)
Sudation nocturne	9	(3,2)	2	(0,7)
Prurit	12	(4,3)	15	(5,3)
Éruption cutanée	22	(7,8)	39	(13,8)
Éruption maculo-papuleuse	2	(0,7)	9	(3,2)
Éruption papuleuse	3	(1,1)	6	(2,1)
Dermatite séborrhéique	3	(1,1)	9	(3,2)
Lésions cutanées	8	(2,8)	7	(2,5)
<b>Affections vasculaires</b>	25	(8,9)	29	(10,3)
Hypertension	18	(6,4)	18	(6,4)

### 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 5,0 % chez les patients recevant ISENTRESS® + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil et de 10,0 % chez les patients recevant l'éfavirenz + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

### Effets indésirables graves

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

### Étude ONCEMRK (protocole 292; ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg [deux comprimés de 600 mg] une fois par jour)

Le profil d'innocuité d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour a été établi à partir des données obtenues à la semaine 48 et à la semaine 96 d'une étude menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif chez 797 patients infectés par le VIH et n'ayant jamais été traités : 531 patients recevant ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés à 600 mg) une fois par jour et 266 patients recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour, les deux traitements en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil. La durée cumulative de la période de suivi était de 515,6 patients-années à la semaine 48 et de 913,3 patients-années à la semaine 96 dans le groupe recevant ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour alors qu'elle était de 257,7 patients-années à la semaine 48 et de 450,1 patients-années à la semaine 96 dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour.

Le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables cliniques et biochimiques reliés au médicament à la semaine 48 était généralement comparable dans les deux groupes de traitement (ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg [deux comprimés à 600 mg] une fois par jour : respectivement 24,5 % et 1,5 %; ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour : respectivement 25,6 % et 1,5 %).

Le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables cliniques et biochimiques à la semaine 48 était de 0,8 % et de 0,4 %, respectivement, dans le groupe recevant ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour alors qu'il était de 2,3 % et de 0 %, respectivement, dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour.

Les effets indésirables cliniques le plus souvent signalés à la semaine 48 (> 10 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement), indépendamment de la gravité et du lien de causalité, étaient les céphalées (13,4 % vs 10,9 %), les nausées (11,3 % vs 9,8 %) et la diarrhée (10,9 % vs 11,3 %).

Aucun effet indésirable clinique relié au médicament et d'intensité modérée ou sévère n'est survenu à une fréquence égale ou supérieure à 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

La fréquence des effets indésirables cliniques graves à la semaine 48 était comparable chez les patients recevant ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et chez ceux recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour (5,8 % vs 9,4 %). La fréquence des effets indésirables cliniques graves reliés au médicament était également comparable dans les deux groupes de traitement (0,2 % vs 0,8 %).

De manière générale, les effets indésirables cliniques observés à la semaine 96 étaient comparables à ceux observés à la semaine 48.

#### 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 reliés au SNC (énoncés ci-dessous), était significativement moins élevé dans le groupe recevant ISENTRESS® + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe recevant l'Éfavirenz + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  et  $p < 0,001$  pour le taux cumulatif aux semaines 8, 48, 96 et 156, respectivement). Dans les groupes traités avec ISENTRESS® 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 5 – 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 : Affections du système nerveux et Affections psychiatriques – Semaines 96 et 240, respectivement**

	Étude 021 avec répartition aléatoire							
	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour		Éfavirenz 600 mg q.h.s.		ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour		Éfavirenz 600 mg 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)	110	(39,1)	181	(64,2)

	Étude 021 avec répartition aléatoire							
	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour		Éfavirenz 600 mg q.h.s.		ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour		Éfavirenz 600 mg q.h.s.	
	(N = 281)		(N = 282)		(N = 281)		(N = 282)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients n'ayant présenté aucun effet indésirable	200	(71,2)	111	(39,4)	171	(60,9)	101	(35,8)
<b>Affections du système nerveux</b>	24	(8,5)	120	(42,6)	47	(16,7)	124	(44,0)
Étourdissements	23	(8,2)	104	(36,9)	46	(16,4)	108	(38,3)
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>Affections psychiatriques</b>	66	(23,5)	86	(30,5)	84	(29,9)	99	(35,1)
Rêves étranges	21	(7,5)	37	(13,1)	23	(8,2)	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)	29	(10,3)	33	(11,7)
Symptômes dépressifs	0	(0,0)	1	(0,4)	0	(0,0)	1	(0,4)
Hallucination	0	(0,0)	0	(0,0)	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)	44	(15,7)	42	(14,9)
Dépression majeure	2	(0,7)	0	(0,0)	2	(0,7)	0	(0,0)
Cauchemars	8	(2,8)	14	(5,0)	10	(3,6)	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)	4	(1,4)	0	(0,0)

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

#### Effets indésirables chez les enfants

Dans le cadre de l'étude IMPAACT P1066, on a évalué ISENTRESS®, administré conjointement avec d'autres antirétroviraux, chez 126 enfants et adolescents âgés de 2 ans à 18 ans infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (voir 7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (de 2 à 18 ans) et 14.1 ÉTUDES CLINIQUES, Essais cliniques par indication, Enfants). Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée d'ISENTRESS®.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables reliés au médicament observés jusqu'à la semaine 24 étaient comparables à celles constatées chez les adultes.

Un patient a présenté des effets indésirables cliniques reliés au médicament de grade 3, soit une hyperactivité psychomotrice, un comportement anormal et de l'insomnie; un effet indésirable relié au médicament de grade 2, soit un érythème allergique grave, a été signalé chez un autre patient.

Des anomalies biochimiques reliées au médicament et considérées comme étant graves, soit une élévation de l'ASAT de grade 4 et une élévation de l'ALAT de grade 3, sont également survenues chez un autre patient.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

#### **Effets indésirables peu fréquents observés dans les études cliniques (< 2 %) chez les adultes**

Les effets indésirables cliniques modérés ou sévères reliés au médicament rapportés chez moins de 2 % des patients ayant déjà été traités (n = 462) recevant ISENTRESS® + TFO et de ceux n'ayant jamais été traités (n = 281) recevant ISENTRESS® + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil sont présentés ci-dessous, selon le système organique concerné :

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Douleur ganglionnaire, neutropénie, anémie, lymphadénopathie

#### **Affections cardiaques**

Extrasystoles ventriculaires

#### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Vertiges, acouphène

#### **Affections oculaires**

Altération de la vue

#### **Affections gastro-intestinales**

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

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

Asthénie, fatigue, pyrexie, frissons, œdème du visage, œdème périphérique, masse sous-mandibulaire

#### **Affections hépatobiliaires**

Hépatite, hépatite alcoolique

#### **Affections du système immunitaire**

Hypersensibilité médicamenteuse, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

#### **Infections et infestations**

Herpès (*herpes simplex*), herpès génital, gastro-entérite, zona (*herpes zoster*), folliculite, abcès des ganglions lymphatiques

#### **Investigations**

Gain de poids, perte de poids

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

Diabète, dyslipidémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, anomalie des graisses corporelles

**Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif**

Arthralgie, myalgie, dorsalgie, douleur musculo-squelettique, ostéoporose, polyarthrite, arthrite, douleur cervicale

**Affections du système nerveux**

Étourdissements, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalées de tension, tremblements, hypersomnie, troubles de la mémoire

**Affections psychiatriques**

Dépression, insomnie, anxiété, rêves étranges, cauchemars, troubles mentaux, confusion, dépression majeure, tentative de suicide

**Affections du rein et des voies urinaires**

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

**Affections des organes de reproduction et du sein**

Gynécomastie, dysfonction érectile

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Épistaxis

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

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

**Effets indésirables particuliers****Autres tumeurs bénignes, malignes et non précisées**

Au cours d'études portant sur ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour, des cas de cancers ont été rapportés chez les patients ayant déjà été traités qui ont amorcé un traitement au moyen d'ISENTRESS®, ou d'un placebo, conjointement avec un TFO ainsi que chez des patients qui ont amorcé un traitement au moyen d'ISENTRESS®, ou de l'éfavirenz, conjointement avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil; 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® et dans celui recevant le traitement comparateur.

**Autres affections musculo-squelettiques 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® (voir le tableau 6). Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. ISENTRESS® 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'ISENTRISS® et du darunavir, comparativement aux patients recevant ISENTRESS® 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 portant sur ISENTRESS®, les patients 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. Dans les études menées chez les patients ayant déjà été traités (étude BENCHMRK 1 [protocole 018] et étude BENCHMRK 2 [protocole 019]), 16 % (114/699) des patients étaient co-infectés. Dans les études chez les patients n'ayant jamais été traités, le pourcentage de patients étant co-infectés était de 6 % (34/563; étude STARTMRK [protocole 021]) et de 2,9 % (23/797; étude ONCEMRK [protocole 292]). En règle générale, le profil d'innocuité d'ISENTRISS® chez les patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C était comparable à celui des patients non infectés par ces virus, bien que, dans les deux groupes de traitement, la fréquence des anomalies des 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 à la semaine 96; une aggravation des taux d'ASAT, d'ALAT ou de bilirubine totale, par rapport au grade initial, a été observée respectivement chez 29 %, 34 % et 13 % des patients co-infectés recevant ISENTRESS®, comparativement à 11 %, 13 % et 9 %, respectivement, chez les autres types de patients traités avec ISENTRESS®. Chez les patients n'ayant jamais été traités (P021), des anomalies dans les constantes biologiques de grade 2 ou supérieur ont également été observées (à la semaine 240); une aggravation des taux d'ASAT, d'ALAT ou de bilirubine totale, par rapport au grade initial, a été observée respectivement chez 22 %, 44 % et 17 % des patients co-infectés traités au moyen d'ISENTRISS®, comparativement à 13 %, 13 % et 5 %, respectivement, chez les autres types de patients traités avec ISENTRESS®.

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

### **Anomalies dans les constantes biologiques rapportées chez les adultes ayant déjà été traités**

Le tableau 6 présente le pourcentage des adultes ayant déjà été traités et ayant reçu (conjointement avec un TFO) ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour ou un placebo dans deux 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 6 – Certaines des anomalies dans les constantes biologiques rapportées chez les adultes ayant déjà été traités (≥ 2 %)**

Constante biologique Terme privilégié	Limites	Grade	Études avec répartition aléatoire (P018 et P019)	
			ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour (N = 462) (%)	Placebo (N = 237) (%)
<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 × LSN	Grade 2	(5,6)	(3,0)
	2,6-5,0 × LSN	Grade 3	(3,0)	(2,5)
Créatinine sérique	1,4-1,8 × LSN	Grade 2	(3,3)	(3,0)
Aspartate aminotransférase sérique	2,6-5,0 × LSN	Grade 2	(9,5)	(8,5)
	5,1-10,0 × LSN	Grade 3	(4,3)	(3,0)
Alanine aminotransférase sérique	2,6-5,0 × LSN	Grade 2	(10,8)	(9,7)
	5,1-10,0 × LSN	Grade 3	(4,8)	(2,5)
Phosphatase alcaline sérique	2,6-5,0 × LSN	Grade 2	(2,2)	(0,4)
Amylase pancréatique sérique	2,1-5,0 × LSN	Grade 3	(4,6)	(3,0)
Lipase sérique	1,6-3,0 × LSN	Grade 2	(5,9)	(3,8)
	3,1-5,0 × LSN	Grade 3	(2,0)	(0,8)
Créatine kinase sérique	6,0-9,9 × LSN	Grade 2	(2,6)	(2,1)
	10,0-19,9 × LSN	Grade 3	(4,1)	(2,5)
	≥ 20,0 × LSN	Grade 4	(3,0)	(1,3)

LSN = Limite supérieure de la normale



**Anomalies dans les constantes biologiques chez les adultes n'ayant jamais été traités**

**Étude STARTMRK (protocole 021; ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour)**

Le tableau 7 présente le pourcentage des adultes n'ayant jamais été traités et ayant reçu (conjointement avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil) 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 7 – Certaines des anomalies dans les constantes biologiques rapportées chez les adultes n'ayant jamais été traités (≥ 2 %)**

Constante biologique Terme privilégié	Limites	Grade	Étude P021 avec répartition aléatoire	
			ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour (N = 281) (%)	Éfavirenz 600 mg q.h.s. (N = 282) (%)
<b>Tests de laboratoire – hématologie</b>				
Nombre absolu de neutrophiles (10 <sup>9</sup> /L)	0,75-0,999	Grade 2	(2,8)	(5,0)
	0,50-0,749	Grade 3	(2,8)	(1,4)
<b>Tests de laboratoire – chimie du sang</b>				
LDL-C sérique à jeun (non aléatoire) [mmol/L]	4,14-4,90	Grade 2	(8,5)	(11,5)
	≥ 4,91	Grade 3	(3,0)	(10,3)
Cholestérol sérique à jeun (non aléatoire) [mmol/L]	6,21-7,76	Grade 2	(12,3)	(19,1)
	> 7,76	Grade 3	(0,0)	(6,4)
Triglycérides sériques à jeun (non aléatoire) [mmol/L]	8,47-8,48	Grade 2	(0,7)	(4,9)
Glucose sérique à jeun (non aléatoire) [mmol/L]	6,99-13,88	Grade 2	(6,6)	(6,0)
Bilirubine sérique totale	1,6-2,5 × LSN	Grade 2	(4,6)	(0,4)
Aspartate aminotransférase sérique	2,6-5,0 × LSN	Grade 2	(7,5)	(10,4)
	5,1-10,0 × LSN	Grade 3	(4,6)	(2,9)
Alanine aminotransférase sérique	2,6-5,0 × LSN	Grade 2	(11,0)	(11,8)
	5,1-10,0 × LSN	Grade 3	(1,8)	(2,2)
Phosphatase alcaline sérique (UI [phosphatase alcaline])/L)	2,6-5,0 × LSN	Grade 2	(1,1)	(3,2)

LSN = Limite supérieure de la normale

**Variations des taux lipidiques par rapport aux valeurs initiales**

Les variations des taux lipidiques à jeun depuis le début de l'étude sont présentées au tableau 8.

**Tableau 8 – Variation moyenne des taux lipidiques entre le début de l'étude 021 et le moment de l'évaluation**

Paramètre de laboratoire Terme privilégié	ISENTRESS® 400 mg 2 f.p.j. + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil N = 207			Éfavirenz 600 mg q.h.s. + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil N = 187		
			Variation entre le début de l'étude et la semaine 240			Variation entre le début de l'étude et la semaine 240
	Moyenne au départ (mmol/L) [mg/dL]	Moyenne à la semaine 240 (mmol/L) [mg/dL]	Variation moyenne (mmol/L) [mg/dL]	Moyenne au départ (mmol/L) [mg/dL]	Moyenne à la semaine 240 (mmol/L) [mg/dL]	Variation moyenne (mmol/L) [mg/dL]
LDL-cholestérol*	(2,49) [96]	(2,74) [106]	(0,26) [10]	(2,41) [93]	(3,06) [118]	(0,65) [25]
HDL-cholestérol*	(0,98) [38]	(1,14) [44]	(0,16) [6]	(0,98) [38]	(1,32) [51]	(0,34) [13]
Cholestérol total*	(4,12) [159]	(4,53) [175]	(0,41) [16]	(4,06) [157]	(5,20) [201]	(1,14) [44]
Triglycérides*	(1,45) [128]	(1,47) [130]	(0,02) [2]	(1,59) [141]	(2,01) [178]	(0,42) [37]
Rapport cholestérol total:HDL-C	(4,20) [4,18]	(3,97) [3,98]	(2,56) [2,67]	(4,15) [4,13]	(3,95) [3,95]	(3,35) [3,38]
Cholestérol non HDL	(3,13) [121]	(3,39) [131]	(0,26) [10]	(3,08) [119]	(3,89) [150]	(0,80) [31]

\* Tests de laboratoire à jeun (non aléatoires) à la semaine 240.

Remarques :

N = Nombre total de sujets (par groupe de traitement) pour lesquels au moins un résultat de test lipidique est disponible. L'analyse est fondée sur l'ensemble des données disponibles.

Chez les sujets qui amorçaient un traitement hypolipidémiant ou qui augmentaient la dose d'un tel traitement, les dernières données disponibles avant le changement étaient utilisées pour l'analyse. Les sujets pour lesquels les données n'étaient pas disponibles, pour tout autre motif, étaient par la suite censurés de l'analyse. Au début de l'étude, 5 % des sujets du groupe ISENTRESS® et 3 % des sujets du groupe éfavirenz recevaient un agent hypolipidémiant; à la semaine 240, les proportions de sujets recevant un traitement hypolipidémiant étaient passées à 9 % dans le groupe ISENTRESS® et à 15 % dans le groupe éfavirenz.

Pendant les 240 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, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides et du cholestérol non-HDL. Le groupe traité au moyen de l'éfavirenz présentait, quant à lui, une variation moyenne nettement plus élevée du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides et du cholestérol non-HDL, par rapport aux valeurs initiales.

**Étude ONCEMRK (protocole 292; ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg [deux comprimés de 600 mg] une fois par jour)**

Le tableau 9 présente le pourcentage de patients ayant participé à l'étude P292 (ayant reçu soit ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg [deux comprimés de 600 mg] une fois par jour, soit ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour) et chez qui certaines anomalies dans les constantes biologiques de grades 2 à 4 correspondant à une aggravation par rapport au début de l'étude ont été observées. De manière générale, les anomalies dans les constantes biologiques observées à la semaine 96 étaient comparables à celles observées à la semaine 48.

**Tableau 9 – Certaines des anomalies dans les constantes biologiques rapportées chez les adultes n'ayant jamais été traités (≥ 2 %)**

Constante biologique Terme privilégié (unité)	Limites	Étude avec répartition aléatoire (P292) Semaine 48	
		Raltégravir 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) 1 fois par jour (N = 531)	Raltégravir 400 mg 2 fois par jour (N = 266)
Tests de laboratoire – chimie du sang			
Aspartate aminotransférase			
Grade 2	2,6-5,0 x LSN	3,0 %	1,9 %
Alanine aminotransférase			
Grade 2	2,6-5,0 x LSN	2,5 %	0,8 %
Lipase			
Grade 2	1,6-3,0 x LSN	5,1 %	4,5 %
Créatine kinase			
Grade 2	6,0-9,9 x LSN	3,2 %	2,3 %
Grade 3	10,0-19,9 x LSN	1,1 %	2,6 %
LSN = Limite supérieure de la normale Remarque : Le raltégravir à la dose de 1 200 mg une fois par jour et le raltégravir à 400 mg deux fois par jour ont été administrés en association avec Truvada*			

**8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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

**Affections hématologiques et du système lymphatique**

Thrombopénie

**Affections hépatobiliaires**

Insuffisance hépatique (accompagnée ou non d'hypersensibilité) chez les patients atteints d'une maladie hépatique sous-jacente ou qui prennent des médicaments de façon concomitante

**Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif**

Rhabdomyolyse

**Affections du système nerveux**

Ataxie cérébelleuse

### **Affections psychiatriques**

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

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Le raltégravir 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® 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).

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Sans objet.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

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

Dans les études sur les interactions médicamenteuses portant sur la dose de 400 mg deux fois par jour, le raltégravir n'a pas eu d'effet important du point de vue clinique sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du maraviroc, du ténofovir, du midazolam, de la lamivudine, de l'étravirine, du darunavir/ritonavir, du télaprévir et du bocéprévir. 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 sans raltégravir. Dans une étude sur les interactions médicamenteuses après l'administration de doses multiples, l'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations minimales du ténofovir administré conjointement avec le raltégravir équivalaient à 90 % et à 87 %, respectivement, des valeurs obtenues avec le fumarate de ténofovir disoproxil 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**

Le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP).

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

#### Inducteurs enzymatiques de métabolisation des médicaments

L'administration concomitante d'ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour et de médicaments qui sont de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (p. ex., la rifampine, un inducteur de plusieurs enzymes de métabolisation) réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir. Il faut user de prudence lorsqu'on administre ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour conjointement avec la rifampine ou un autre puissant inhibiteur de l'UGT1A1 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'effet d'autres puissants inducteurs enzymatiques, tels que 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 la dose recommandée d'ISENTRESS® (400 mg deux fois par jour).

L'effet de puissants inducteurs de l'UGT1A1, tels que la rifampine, sur ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'est pas connu, mais leur administration concomitante est susceptible de réduire les concentrations plasmatiques minimales du raltégravir selon les données obtenues avec ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour. Par conséquent, l'administration concomitante d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et de puissants inducteurs de l'UGT1A1 n'est pas recommandée. L'effet d'autres puissants inducteurs enzymatiques de métabolisation, tels que la phénytoïne et le phénobarbital, sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Par conséquent, l'administration concomitante d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et de ces puissants inducteurs enzymatiques n'est pas recommandée. Dans des études sur les interactions médicamenteuses, l'éfavirenz n'a eu aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et, par conséquent, d'autres inducteurs enzymatiques moins puissants (p. ex., l'éfavirenz, la névirapine, la rifabutine, les glucocorticoïdes, le millepertuis et la pioglitazone) pourraient être administrés conjointement avec ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour.

#### Inhibiteurs de l'UGT1A1

L'administration concomitante d'ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour et de médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de l'UGT1A1 (p. ex., l'atazanavir; voir le tableau 10) augmente les concentrations plasmatiques du raltégravir. Cette augmentation est toutefois modeste et l'administration concomitante de ces médicaments a été bien tolérée au cours des études cliniques de sorte qu'aucun ajustement de la dose d'ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour n'est requis.

L'administration concomitante d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et d'atazanavir augmente de façon marquée les concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et d'atazanavir n'est pas recommandée.

#### Antiacides

Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de patients infectés par le VIH, l'administration d'un antiacide contenant des cations métalliques bivalents, comme l'aluminium et le magnésium, dans les six heures suivant l'administration d'ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour

a réduit l'absorption du raltégravir par chélation, entraînant une réduction marquée des concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante d'antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium et d'ISENRESS® à 400 mg deux fois par jour n'est pas recommandée. L'administration d'antiacides contenant du carbonate de calcium et d'ISENRESS® à 400 mg deux fois par jour a entraîné une réduction des taux plasmatiques du raltégravir; cette interaction n'est toutefois pas significative sur le plan clinique. Par conséquent, les antiacides contenant du carbonate de calcium peuvent être administrés conjointement avec ISENRESS® à 400 mg deux fois par jour.

L'administration concomitante d'ISENRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et d'antiacides contenant du carbonate de calcium, de l'aluminium ou du magnésium est susceptible d'entraîner une réduction significative sur le plan clinique des concentrations plasmatiques minimales du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante d'antiacides contenant du carbonate de calcium, de l'aluminium ou du magnésium et d'ISENRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'est pas recommandée.

#### Médicaments qui augmentent le pH gastrique

Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de patients infectés par le VIH, l'administration concomitante de médicaments qui augmentent le pH gastrique (comme la famotidine, un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>, ou l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons) et d'ISENRESS® à 400 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du raltégravir en raison de la solubilité accrue de ce dernier. La famotidine et l'oméprazole peuvent néanmoins être administrés conjointement avec ISENRESS® à 400 mg deux fois par jour, car l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et d'ISENRESS® n'a pas produit de signal lié à l'innocuité pendant les études de phase III.

#### Autres considérations

Dans des études sur les interactions médicamenteuses, l'administration d'ISENRESS® à 400 mg deux fois par jour conjointement avec l'atazanavir, l'éfavirenz, le ritonavir, le ténofovir, l'association tipranavir/ritonavir et le télaprévir n'a entraîné aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique du raltégravir. La rifampine, un puissant inducteur enzymatique de métabolisation des médicaments, a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques minimales du raltégravir (voir les sous-sections Inducteurs enzymatiques de métabolisation des médicaments et Inhibiteurs de l'UGT1A1 ci-dessus).

Aucune étude n'a été effectuée afin d'évaluer les interactions médicamenteuses entre ISENRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et le ritonavir, l'association tipranavir/ritonavir, le bocéprévir ou l'étravirine. Alors que l'administration d'ISENRESS® à 400 mg deux fois par jour conjointement avec le ritonavir, le bocéprévir ou l'étravirine n'a entraîné que des changements minimes de l'exposition au raltégravir, l'effet de l'association tipranavir/ritonavir était quant à lui plus important (RMG de la C<sub>min</sub> = 0,45; RMG de l'ASC = 0,76). L'administration concomitante d'ISENRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour et de l'association tipranavir/ritonavir n'est pas recommandée.

Les études antérieures portant sur ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour ont montré que l'administration concomitante avec le fumarate de ténofovir disoproxil (un composant de Truvada<sup>†</sup>) augmente l'exposition au raltégravir. Truvada<sup>†</sup> a augmenté de 12 % la biodisponibilité du raltégravir à 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour, mais cet effet n'est pas significatif sur le plan clinique. Par conséquent, Truvada<sup>†</sup> et ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour peuvent être administrés conjointement.

Le tableau 10 présente les résultats des études cliniques visant à évaluer l'effet du raltégravir (ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour) sur les médicaments administrés conjointement; ces résultats peuvent être extrapolés au raltégravir à la dose de 1 200 mg une fois par jour, à moins d'avis contraire.

Toutes les études portant sur les interactions médicamenteuses ont été menées auprès d'adultes. Les interactions médicamenteuses sont décrites plus en détail au tableau 10.

**Tableau 10 – Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir chez les adultes**

Médicament administré conjointement/ Classe thérapeutique	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie du raltégravir	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du raltégravir administré conjointement ou non avec le médicament Aucun effet = 1,00				Répercussions cliniques
			n	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>Antiacides à cations métalliques</b>							
antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium	Dose unique de 20 mL administrée avec le raltégravir	400 mg, 2 fois par jour	25	0,56 (0,42 à 0,73)	0,51 (0,40 à 0,65)	0,37 (0,29 à 0,48)	L'administration concomitante ou échelonnée d'un antiacide contenant de l'aluminium ou du magnésium et d'ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour n'est pas recommandée
	Dose unique de 20 mL administrée 2 heures avant le raltégravir		23	0,49 (0,33 à 0,71)	0,49 (0,35 à 0,67)	0,44 (0,34 à 0,55)	
	Dose unique de 20 mL administrée 2 heures après le raltégravir		23	0,78 (0,53 à 1,13)	0,70 (0,50 à 0,96)	0,43 (0,34 à 0,55)	
	Dose unique de 20 mL administrée 6 heures avant le raltégravir		16	0,90 (0,58 à 1,40)	0,87 (0,64 à 1,18)	0,50 (0,39 à 0,65)	
	Dose unique de 20 mL administrée 6 heures après le raltégravir		16	0,90 (0,58 à 1,41)	0,89 (0,64 à 1,22)	0,51 (0,40 à 0,64)	

Médicament administré conjointement/ Classe thérapeutique	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie du raltégravir	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du raltégravir administré conjointement ou non avec le médicament Aucun effet = 1,00				Répercussions cliniques
			n	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium	Dose unique de 20 mL administrée 12 heures après le raltégravir	1 200 mg en une seule dose	19	0,86 (0,65 à 1,15)	0,86 (0,73 à 1,03)	0,42 (0,34 à 0,52)	L'administration concomitante d'un antiacide contenant de l'aluminium ou du magnésium et d'ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour n'est pas recommandée
carbonate de calcium	Dose unique de 3 000 mg	400 mg 2 fois par jour	24	0,48 (0,36 à 0,63)	0,45 (0,35 à 0,57)	0,68 (0,53 à 0,87)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour
antiacide contenant du carbonate de calcium	Dose unique de 3 000 mg administrée avec le raltégravir	1 200 mg en une seule dose	19	0,26 (0,21 à 0,32)	0,28 (0,24 à 0,32)	0,52 (0,45 à 0,61)	L'administration concomitante d'un antiacide contenant du carbonate de calcium et d'ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour n'est pas recommandée
	Dose unique de 3 000 mg administrée 12 heures après le raltégravir	1 200 mg en une seule dose	19	0,98 (0,81 à 1,17)	0,90 (0,80 à 1,03)	0,43 (0,36 à 0,51)	
<b>Antagonistes des récepteurs H2</b>							
famotidine	20 mg par jour <sup>†</sup>	400 mg, 2 fois par jour	18	1,60 (1,14 à 2,24)	1,44 (1,09 à 1,90)	1,06 (0,85 à 1,34)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour et ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>							
oméprazole	20 mg par jour	400 mg, 2 fois par jour	18	1,51 (0,98 à 2,35)	1,37 (0,99 à 1,89)	1,24 (0,95 à 1,62)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour et ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour
<b>Antibactériens</b>							
rifampine	600 mg par jour	400 mg en une seule dose	9	0,62 (0,37 à 1,04)	0,60 (0,39 à 0,91)	0,39 (0,30 à 0,51)	Utiliser avec prudence avec ISENTRESS® à



Médicament administré conjointement/ Classe thérapeutique	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie du raltégravir	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du raltégravir administré conjointement ou non avec le médicament Aucun effet = 1,00				Répercussions cliniques
			n	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
rifampine	600 mg par jour	800 mg, 2 fois par jour	14	1,62 <sup>‡</sup> (1,12 à 2,33)	1,27 <sup>‡</sup> (0,94 à 1,71)	0,47 <sup>‡</sup> (0,36 à 0,61)	400 mg 2 fois par jour (voir <u>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</u> ); l'administration concomitante avec ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour n'est pas recommandée
<b>Antiviraux : inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH</b>							
atazanavir	400 mg par jour	100 mg en une seule dose	10	1,53 (1,11 à 2,12)	1,72 (1,47 à 2,02)	1,95 (1,30 à 2,92)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour
atazanavir	400 mg par jour	1 200 mg en une seule dose	14	1,16 (1,01 à 1,33)	1,67 (1,34 à 2,10)	1,26 (1,08 à 1,46)	L'administration concomitante avec ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour n'est pas recommandée
atazanavir/ ritonavir	300 mg/ 100 mg par jour	400 mg 2 fois par jour	10	1,24 (0,87 à 1,77)	1,41 (1,12 à 1,78)	1,77 (1,39 à 2,25)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour
ritonavir	100 mg 2 fois par jour	400 mg en une seule dose	10	0,76 (0,55 à 1,04)	0,84 (0,70 à 1,01)	0,99 (0,70 à 1,40)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour et ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour
tipranavir/ ritonavir	500 mg/ 200 mg 2 fois par jour	400 mg, 2 fois par jour	15 (14 pour C <sub>min</sub> )	0,82 (0,46 à 1,46)	0,76 (0,49 à 1,19)	0,45 (0,31 à 0,66)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour; l'administration concomitante avec ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour n'est pas recommandée
<b>Antiviraux : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH</b>							

Médicament administré conjointement/ Classe thérapeutique	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie du raltégravir	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du raltégravir administré conjointement ou non avec le médicament Aucun effet = 1,00				Répercussions cliniques
			n	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
éfavirenz	600 mg par jour	400 mg en une seule dose	9	0,64 (0,41 à 0,98)	0,64 (0,52 à 0,80)	0,79 (0,49 à 1,28)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour
éfavirenz	600 mg par jour	1 200 mg en une seule dose	21	0,91 (0,70 à 1,17)	0,86 (0,73 à 1,01)	0,94 (0,76 à 1,17)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour
étravirine	200 mg 2 fois par jour	400 mg, 2 fois par jour	19	0,89 (0,68 à 1,15)	0,90 (0,68 à 1,18)	0,66 (0,34 à 1,26)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour et ISENTRESS® à 1 200 mg 1 fois par jour
<b>Antiviraux : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) du VIH</b>							
fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	400 mg, 2 fois par jour	9	1,64 (1,16 à 2,32)	1,49 (1,15 à 1,94)	1,03 (0,73 à 1,45)	Pas d'ajustement posologique requis pour ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour
<sup>†</sup> La famotidine était administrée deux heures avant que ne soit administré ISENTRESS® <sup>‡</sup> 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.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

ISENTRESS® peut être administré avec ou sans aliments. Pour obtenir des renseignements sur l'effet des aliments sur l'absorption orale d'ISENTRESS®, veuillez consulter la section 10.3 Pharmacocinétique.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

ISENTRESS® 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  $\gamma$ .

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Électrophysiologie cardiaque

Aucun effet du raltégravir sur l'intervalle QTc n'a été observé dans une étude avec répartition aléatoire 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.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption – Adultes

Selon les données obtenues chez les volontaires sains ayant reçu, par voie orale, des doses uniques de raltégravir (400 mg; comprimés pelliculés) à jeun, le raltégravir à 400 mg deux fois par jour est absorbé rapidement, le  $T_{max}$  étant d'environ 3 heures après une dose administrée à jeun. L'ASC et la  $C_{max}$  du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose dans l'éventail des doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La  $C_{min}$  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. 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  $\mu\text{M} \cdot \text{h}$  pour l'ASC<sub>T</sub> et de 142 nM pour la  $C_{min}$ . 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  $C_{max}$  et une légère accumulation selon la  $C_{min}$ . La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Après l'administration d'une dose unique de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg), le raltégravir est aussi absorbé rapidement, le  $T_{max}$  médian étant d'environ 1,5 à 2 heures à jeun. La biodisponibilité du raltégravir après l'administration de doses multiples de deux comprimés de 600 mg une fois par jour n'est pas comparable à celle du raltégravir après l'administration de doses multiples de trois comprimés de 400 mg une fois par jour. De plus, on a noté des augmentations de 21 % et de 46 % pour ce qui est de l'ASC<sub>T</sub> et de la  $C_{max}$ , respectivement, tandis que les valeurs de la  $C_{min}$  étaient comparables avec le comprimé de 600 mg. Après la prise de raltégravir à raison de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour par des patients, l'ASC<sub>T</sub> à l'état d'équilibre était de 53,7  $\mu\text{M} \cdot \text{h}$ , la  $C_{min}$  était de 75,6 nM et le  $T_{max}$  médian était de 1,50 h.

### Effet des aliments sur l'absorption orale

ISENTRESS® 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 (voir le tableau 11). L'administration de doses multiples de raltégravir (400 mg deux fois par jour) à la suite d'un repas modérément riche en matières grasses n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'ASC<sub>T</sub> du raltégravir, avec une hausse de 13 % par rapport à l'état à jeun. Après un repas modérément riche en matières grasses, la C<sub>min</sub> et la C<sub>max</sub> du raltégravir étaient 66 % et 5 % plus élevées, respectivement, comparativement à la prise à jeun. L'administration du raltégravir à raison de 400 mg deux fois par jour après un repas riche en matières grasses a entraîné une augmentation d'environ 2 fois de l'ASC<sub>T</sub> et de la C<sub>max</sub> et d'environ 4,1 fois de la C<sub>min</sub>. L'administration du raltégravir à raison de 400 mg deux fois par jour après un repas faible en matières grasses a entraîné une réduction de l'ASC<sub>T</sub> et de la C<sub>max</sub> de 46 % et 52 %, respectivement; la C<sub>min</sub> est essentiellement demeurée inchangée. Les aliments semblent accroître la variabilité des paramètres pharmacocinétiques, par rapport à l'état à jeun.

**Tableau 11 – 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>T</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 ASC <sub>T</sub> = aire sous la courbe en fonction de la période à l'état d'équilibre entre les doses.				

Chez des patients ayant reçu une dose unique de 1 200 mg de raltégravir (deux comprimés de 600 mg) avec des aliments hypocaloriques et faibles en gras, on a noté une diminution de l'ASC<sub>t</sub>, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>24 h</sub> d'environ 42 %, 52 % et 16 %, respectivement, comparativement à ceux ayant reçu cette dose à jeun. Lorsque le médicament était administré à raison d'une dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) avec des aliments hypercaloriques et riches en gras, des diminutions d'environ 12 % et 28 % ont été observées pour ce qui est de la C<sub>24 h</sub> et de la C<sub>max</sub> alors que l'ASC<sub>t</sub> était similaire comparativement au médicament administré à jeun (voir le tableau 12).

**Tableau 12 – Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du raltégravir chez des adultes des deux sexes en bonne santé ayant reçu une dose unique de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) par voie orale de raltégravir à jeun ou après un repas donné**

	ASC <sub>t</sub> (μM • h) <sup>a</sup>	C <sub>max</sub> (μM) <sup>a</sup>	C <sub>24 h</sub> (nM) <sup>a</sup>	T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>
À jeun	56,5	22,6	57,7	1,50
Après un repas faible en matières grasses	32,9	10,8	48,2	2,00
Après un repas riche en matières grasses	57,6	16,3	50,7	3,00
<sup>a</sup> Moyenne géométrique <sup>b</sup> Médiane ASC <sub>t</sub> = aire sous la courbe au dernier point d'évaluation où la concentration a une valeur détectable.				

### **Distribution – Adultes**

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

Deux études effectuées chez des sujets infectés par le VIH-1 et recevant le raltégravir à 400 mg deux fois par jour ont révélé que le médicament était facilement détectable dans le liquide céphalorachidien des patients. La concentration médiane dans le liquide céphalorachidien équivalait à 5,8 % de la concentration plasmatique correspondante (proportions variant de 1 % à 53,5 %) chez les sujets de la première étude (n = 18) et à 3 % (proportions variant de 1 % à 61 %) chez les sujets de la deuxième étude (n = 16). Ces proportions médianes sont environ 3 à 6 fois plus faibles que les fractions plasmatiques libres du raltégravir.

### **Métabolisation et élimination – Adultes**

La demi-vie terminale apparente du raltégravir est d'environ 9 heures, et la demi-vie alpha, plus courte ( $\sim 1$  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 états pathologiques particuliers**

**Enfants** : D'après une étude de comparaison des présentations menée auprès d'adultes volontaires en santé, le comprimé à croquer présente une biodisponibilité orale supérieure, comparativement au comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration du comprimé à croquer avec un repas riche en matières grasses a entraîné une réduction moyenne de 6 % de l'ASC, une réduction de 62 % de la  $C_{\text{max}}$  et une augmentation de 188 % de la  $C_{12\text{h}}$ , comparativement à l'administration du comprimé à croquer à jeun. L'administration du comprimé à croquer avec un repas riche en matières grasses n'affecte pas les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir à un degré cliniquement significatif, et le comprimé à croquer peut être administré sans égard à la prise d'aliments.

Chez les enfants et les adolescents âgés de 2 ans à 18 ans infectés par le VIH, le profil pharmacocinétique des doses recommandées (voir [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) était comparable à celui observé chez les adultes recevant une dose de 400 mg deux fois par jour. Le tableau 13 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg (6 ans à 18 ans) et du comprimé à croquer (2 ans à moins de 12 ans).

**Tableau 13 – Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir observés pendant l'étude IMPAACT P1066 après l'administration des doses figurant à la section Posologie et administration**

Âge	Présentation	Dose	N*	Moyenne géométrique (CV [%]) ASC <sub>0-12 h</sub> (µM • h)	Moyenne géométrique (CV [%]) C <sub>12 h</sub> (nM)
12 ans à 18 ans	Comprimé à 400 mg	400 mg 2 fois par jour, sans égard au poids**	11	15,7 (98 %)	333 (78 %)
6 ans à moins de 12 ans	Comprimé à 400 mg	400 mg 2 fois par jour chez les patients pesant ≥ 25 kg	11	15,8 (120 %)	246 (221 %)
6 ans à moins de 12 ans	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir le tableau 1	10	22,6 (34 %)	130 (88 %)
2 ans à moins de 6 ans	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir le tableau 1	12	18,0 (59 %)	71 (55 %)
* Nombre de patients ayant des résultats pharmacocinétiques exhaustifs à la dose finale recommandée					
** Les patients de ce groupe d'âge ont reçu une dose d'environ 8 mg/kg lors de l'évaluation pharmacocinétique approfondie, une dose répondant aux critères pharmacocinétiques et d'innocuité. D'après l'examen des profils individuels et l'administration d'une dose moyenne de 390 mg, la dose de 400 mg deux fois par jour a été choisie en tant que dose recommandée pour ce groupe d'âge.					

La pharmacocinétique du raltégravir chez les enfants de moins de 2 ans n'a pas été établie.

ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'a pas fait l'objet d'une étude clinique chez les enfants, mais des analyses pharmacocinétiques de population par modélisation et simulation ont été effectuées. Étant donné que toutes les valeurs d'exposition extrapolées chez les enfants étaient à l'intérieur de la plage de valeurs d'exposition observées chez l'adulte au cours de l'étude de phase III ONCEMRK (protocole 292) et qu'aucun problème relatif à l'innocuité n'a été soulevé à de telles valeurs d'exposition, un seuil de 40 kg est jugé adéquat afin d'assurer l'administration sécuritaire d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour tout en maintenant son efficacité sur le plan clinique. Les résultats de ces analyses appuient l'utilisation d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour chez les enfants dont le poids est d'au moins 40 kg.

**Personnes âgées :** L'effet de l'âge (18 ans et plus) 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 ajustement de la posologie n'est nécessaire.

**Sexe :** Une étude sur la pharmacocinétique du raltégravir à 400 mg deux fois par jour a été effectuée chez de jeunes hommes et de jeunes femmes adultes 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. Selon une analyse pharmacocinétique de population, il n'y a aucune différence pharmacocinétique d'importance clinique reliée au sexe avec ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

**Race et origine ethnique :** L'effet de la race sur la pharmacocinétique du raltégravir a été évalué dans l'analyse des données regroupées portant sur ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour. Aucun effet pharmacocinétique d'importance clinique relié à la race n'a été observé. L'analyse pharmacocinétique de population a également montré que les effets de la race et de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'étaient pas importants sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

**Indice de masse corporelle (IMC) et poids corporel :** On a évalué l'effet de l'IMC sur la pharmacocinétique du raltégravir chez les adultes 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, tant pour ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour que pour ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour. Aucun ajustement 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 adultes 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 ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'a pas été évalué dans les cas d'insuffisance hépatique; toutefois, selon les données obtenues au cours des études portant sur les comprimés ISENTRESS® à 400 mg administrés deux fois par jour, aucun effet d'importance clinique n'est à prévoir 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 adultes 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 ajustement de la posologie n'est nécessaire. ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour n'a pas été évalué dans les cas d'insuffisance rénale; toutefois, selon les données obtenues au cours des études portant sur les comprimés ISENTRESS® à 400 mg administrés deux fois par jour, aucun effet d'importance clinique n'est à prévoir. Comme on ne sait pas dans quelle mesure ISENTRESS® 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 adultes infectés par un virus porteur du génotype \*28/\*28 (associé à une activité réduite de l'UGT1A1) à 27 adultes 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).

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

### Comprimés à 400 mg

Conserver le médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C).  
Laisser le dessiccant dans le flacon.

### Comprimés à 600 mg, comprimés à croquer à 25 mg ou à 100 mg

Conserver les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C), dans leur emballage d'origine, en gardant le flacon hermétiquement fermé. Laisser le dessiccant dans le flacon afin de protéger les comprimés de l'humidité.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.



## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

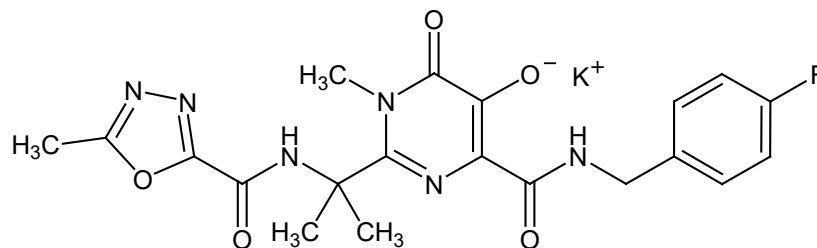
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : 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 et masse moléculaire :  $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$  482,51

Formule de structure :



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 14 – Solubilité du raltégravir (sel de potassium) dans des solutions aqueuses**

pH	Concentration 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	-

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Adultes

Cette indication repose sur les données démontrant l'efficacité durable d'ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour selon l'analyse initiale à 48 semaines de trois études contrôlées, menées à double insu et avec répartition aléatoire.

L'efficacité d'ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour est soutenue par les données de deux études contrôlées, menées à double insu et avec répartition aléatoire chez des sujets ayant déjà été traités avec des antirétroviraux, BENCHMRK 1 (données aux semaines 48 et 96) et BENCHMRK 2 (données aux semaines 48 et 96), ainsi que par les données d'une étude contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire chez des sujets n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux, STARTMRK (données aux semaines 48, 96, 156 et 240).

L'efficacité d'ISENTRESS® à 1 200 mg une fois par jour est soutenue par les données d'une étude contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire chez des sujets n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux, soit ONCEMRK (données aux semaines 48 et 96).

#### Adultes 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® à 400 mg deux 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 aléatoire 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 aléatoire, 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 15 présente les caractéristiques démographiques des patients dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour et celui recevant le placebo.

**Tableau 15 – Caractéristiques des sujets au début de l'étude**

Études BENCHMRK 1 et 2 (données regroupées)	ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour + TFO (N = 462)	Placebo + TFO (N = 237)
<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 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 16 présente les caractéristiques du traitement de fond optimisé au début de l'étude dans le groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour et dans le groupe témoin.

**Tableau 16 – Caractéristiques du traitement de fond optimisé (TFO) au début de l'étude**

Études BENCHMRK 1 et 2 (données regroupées)	ISENTRESS® à 400 mg 2 fois par jour + TFO (N = 462)	Placebo + TFO (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)<sup>†</sup></b>		

Études BENCHMRK 1 et 2 (données regroupées)	ISENTRRESS® à 400 mg 2 fois par jour + TFO (N = 462)	Placebo + TFO (N = 237)
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)<sup>†</sup></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)
* Le darunavir inclus dans le TFO chez des patients n'ayant jamais pris ce médicament était considéré comme un IP actif.		
† 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.		

Les résultats à la semaine 96 chez les 699 patients répartis au hasard et traités au moyen de la dose recommandée d'ISENTRRESS®, soit 400 mg deux fois par jour, ou du traitement comparateur dans les études BENCHMRK 1 et 2 (données regroupées) sont présentés au tableau 17.

**Tableau 17 – Résultats virologiques par traitement suivant la répartition aléatoire à la semaine 96 des études 018 et 019 (données regroupées)**

	ISENTRRESS® à 400 mg 2 fois par jour + TFO (N = 462)	Placebo + TFO (N = 237)
<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>		
Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès <sup>†</sup>	3 %	3 %
Abandon de l'étude pour d'autres raisons <sup>‡</sup>	4 %	4 %
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	4 %	< 1 %
* 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 ≥ 50 copies pendant la fenêtre temporelle de la semaine 96.		
† 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 la semaine 96, s'il en résultait une absence de données virologiques pendant le traitement dans la fenêtre temporelle de la semaine 96.		
‡ 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 < 50 copies/mL.		

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 deux 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 deux fois par jour (118 cellules/mm<sup>3</sup>) que dans le groupe témoin (47 cellules/mm<sup>3</sup>).

**Tableau 18 – 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 %)
		ISENTRESS® à 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'ISENTRESS® est supérieur au placebo.

À noter : ISENTRESS® 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 19 présente la réponse virologique à la semaine 96 en fonction des scores de sensibilité génotypique et phénotypique initiaux.

**Tableau 19 – 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 < 50 copies/mL à la semaine 96 (%)			
	n	ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour + TFO (N = 462)	n	Placebo + TFO (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.				

### **Remplacement 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 traitements antirétroviraux antérieurs 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.

## Adultes n'ayant jamais été traités

### Étude STARTMRK (protocole 021; ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour)

STARTMRK est une étude de phase III qui visait à évaluer l'innocuité et l'activité antirétrovirale d'ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil par rapport à l'éfavirenz à 600 mg au coucher + emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil 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 aléatoire 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 20 présente les caractéristiques démographiques des patients du groupe recevant ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour et du groupe recevant l'éfavirenz.

**Tableau 20 – Caractéristiques initiales des patients**

	<b>ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour (N = 281)</b>	<b>Éfavirenz 600 mg au coucher (N = 282)</b>	<b>Total (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 <sup>†</sup>	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 (log<sub>10</sub> copies/mL)</b>			
N <sup>†</sup>	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 <sup>†</sup>	281	282	563
Moyenne géométrique	103 205	106 215	104 702

	<b>ISENRESS® 400 mg 2 fois par jour (N = 281)</b>	<b>Éfavirenz 600 mg au coucher (N = 282)</b>	<b>Total (N = 563)</b>
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 ≤ 50 000	75 (26,7)	80 (28,4)	155 (27,5)
Présence de l'hépatite B ou C <sup>‡</sup>	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 <sup>§</sup>	59 (21,0)	47 (16,7)	106 (18,8)
Donnée manquante	3 (1,1)	5 (1,8)	8 (1,4)
<b>Taux plasmatique initial d'ARN du VIH<sup>†</sup> 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)
<sup>†</sup> Les patients pour qui certaines données manquaient ont été exclus de l'analyse. <sup>‡</sup> 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. <sup>§</sup> Sous-types non-B (N <sup>bre</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). À noter : ISENTRESS® et l'éfavirenz ont été administrés conjointement avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil. N = Nombre de patients dans chaque groupe. n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.			

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 fumarate de ténofovir disoproxil.

Dans l'étude STARTMRK portant sur des traitements antirétroviraux d'association chez des patients n'ayant jamais été traités auparavant, ISENTRESS® administré conjointement avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil a montré pendant 156 semaines une efficacité virologique et immunologique constante non inférieure à celle de l'éfavirenz administré conjointement avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 était inférieur à 50 copies/mL (76 % vs 68 %; 7,4 % [-0,1 %, 14,7 %]). En outre, ISENTRESS® administré conjointement avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil a démontré une efficacité comparable à celle de l'éfavirenz administré conjointement avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil, 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).

**Tableau 21 – Résultats virologiques par traitement suivant la répartition aléatoire à la semaine 240 de l'étude 021**

	<b>ISENTRESS® 400 mg 2 fois par jour (N = 281)</b>	<b>Éfavirenz 600 mg au coucher (N = 282)</b>	<b>Différence (ISENTRESS® – éfavirenz) (IC)</b>
<b>Sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL</b>	66 %	60 %	6,64 % (-1,4 %, 14,5 %)
<b>Échec virologique*</b>	8 %	15 %	
<b>Aucune donnée virologique pour la fenêtre temporelle de la semaine 240</b>			
<b>Raisons</b>			
Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès <sup>†</sup>	5 %	10 %	
Abandon de l'étude pour d'autres raisons <sup>‡</sup>	15 %	14 %	
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	6 %	2 %	
* Y compris les sujets qui ont abandonné le traitement avant la semaine 240 en raison d'un manque d'efficacité et les sujets dont le taux d'ARN du VIH était supérieur ou égal à 50 copies/mL pendant la fenêtre temporelle de la semaine 240 (± 6 semaines).			
† 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 la semaine 240, s'il en résultait une absence de données virologiques durant le traitement pendant la fenêtre temporelle de la semaine 240.			
‡ 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 < 50 copies/mL.			

La variation moyenne du nombre de cellules CD4 (par rapport aux valeurs initiales) était de 295 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe ayant reçu ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour et de 236 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe ayant reçu l'éfavirenz à 600 mg au coucher.

Dans le cadre de l'étude STARMRK portant sur les traitements antirétroviraux d'association administrés chez des patients n'ayant jamais été traités auparavant, ISENTRESS® administré conjointement avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil a démontré pendant 240 semaines une efficacité virologique et immunologique constante par rapport à l'éfavirenz administré conjointement avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil, 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 22 – 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® 400 mg 2 fois par jour (groupe A)		Éfavirenz 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)	194/282	68,8 (63,0 à 74,2)	6,6 (-0,8 à 14,0)
	Semaine 168	208/281	74,0 (68,5 à 79,0)	192/282	68,1 (62,3 à 73,5)	5,9 (-1,7 à 13,3)
	Semaine 180	206/280	73,6 (68,0 à 78,6)	192/280	68,6 (62,8 à 74,0)	4,9 (-2,6 à 12,4)
Semaine 192	214/281	76,2 (70,7 à 81,0)	189/282	67,0 (61,2 à 72,5)	9,0 (1,6 à 16,4)	
Semaine 204	205/280	73,2 (67,6 à 78,3)	187/281	66,5 (60,7 à 72,0)	6,5 (-1,0 à 14,1)	
Semaine 216	205/277	74,0 (68,4 à 79,1)	186/282	66,0 (60,1 à 71,5)	7,9 (0,3 à 15,4)	
Semaine 228	197/280	70,4 (64,6 à 75,6)	178/281	63,3 (57,4 à 69,0)	6,8 (-1,0 à 14,5)	
Semaine 240	198/279	71,0 (65,3 à 76,2)	171/279	61,3 (55,3 à 67,0)	9,5 (1,7 à 17,3)	

<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® 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® et l'éfavirenz ont été administrés conjointement avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil.  
N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.  
n = Nombre de patients dans chaque sous-catégorie.

### Étude ONCEMRK (protocole 292; ISENTRESS® à 1 200 mg [2 comprimés à 600 mg] une fois par jour)

ONCEMRK est une étude de phase III qui visait à évaluer l'innocuité et l'activité antirétrovirale d'ISENTRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés à 600 mg) une fois par jour par rapport à ISENTRESS® à 400 mg deux fois par jour, les deux en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil, chez des patients infectés par le VIH n'ayant jamais été traités et présentant un taux d'ARN du VIH ≥ 1 000 copies/mL. La répartition aléatoire a été réalisée en stratifiant selon le taux d'ARN du VIH (≤ 100 000 copies/mL; et > 100 000 copies/mL) et selon que les patients étaient atteints ou non d'hépatite virale.

Le tableau 23 présente les caractéristiques démographiques des patients des deux groupes de traitement.

**Tableau 23 – Caractéristiques initiales des patients par groupe de traitement**

	<b>Raltégravir 1 200 mg 1 fois par jour (N = 531) n (%)</b>	<b>Raltégravir 400 mg 2 fois par jour (N = 266) n (%)</b>	<b>Total (N = 797) n (%)</b>
<b>Sexe n (%)</b>			
Hommes	440 (82,9)	234 (88,0)	674 (84,6)
Femmes	91 (17,1)	32 (12,0)	123 (15,4)
<b>Race n (%)</b>			
Amérindiens ou autochtones de l'Alaska	3 (0,6)	3 (1,1)	6 (0,8)
Asiatiques	83 (15,6)	40 (15,0)	123 (15,4)
Noirs ou Afro-Américains	98 (18,5)	36 (13,5)	134 (16,8)
Multiple	46 (8,7)	14 (5,3)	60 (7,5)
Autochtones d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,1)
Blancs	301 (56,7)	172 (64,7)	473 (59,3)
<b>Origine ethnique n (%)</b>			
Hispanique ou latine	126 (23,7)	52 (19,5)	178 (22,3)
Autre qu'hispanique ou latine	380 (71,6)	205 (77,1)	585 (73,4)
Non déclarée	19 (3,6)	8 (3,0)	27 (3,4)
Inconnue	6 (1,1)	1 (0,4)	7 (0,9)
<b>Région n (%)</b>			
Afrique	43 (8,1)	13 (4,9)	56 (7,0)
Asie/Pacifique	86 (16,2)	46 (17,3)	132 (16,6)
Europe	200 (37,7)	112 (42,1)	312 (39,1)
Amérique latine	77 (14,5)	26 (9,8)	103 (12,9)
Amérique du Nord	125 (23,5)	69 (25,9)	194 (24,3)
<b>Âge (années)</b>			
18 à 64	527 (99,2)	263 (98,9)	790 (99,1)
≥ 65	4 (0,8)	3 (1,1)	7 (0,9)
Moyenne (É.T.)	35,4 (10,3)	36,9 (11,0)	35,9 (10,5)
Médiane (min, max)	34,0 (18 à 66)	35,0 (19 à 84)	34,0 (18 à 84)
<b>Nombre initial de cellules CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>			
N <sup>†</sup>	531	266	797
Moyenne (É.T.)	407,6 (213,7)	428,9 (217,3)	414,7 (215,0)
Médiane (min, max)	380,0 (19 à 1 836)	415,5 (19 à 1 130)	390,0 (19 à 1 836)
<b>Nombre initial de cellules CD4 n (%)</b>			
≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	9 (1,7)	6 (2,3)	15 (1,9)
> 50 cellules/mm <sup>3</sup> et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	60 (11,3)	31 (11,7)	91 (11,4)
> 200 cellules/mm <sup>3</sup>	462 (87,0)	229 (86,1)	691 (86,7)
<b>Taux plasmatique initial d'ARN du VIH (log<sub>10</sub> copies/mL)</b>			
N <sup>†</sup>	531	266	797
Moyenne (É.T.)	4,6 (0,7)	4,6 (0,7)	4,6 (0,7)
Médiane (min, max)	4,6 (1,6 à 6,6)	4,6 (2,7 à 6,2)	4,6 (1,6 à 6,6)
<b>Taux plasmatique initial d'ARN du VIH (copies/mL)</b>			
N <sup>†</sup>	531	266	797

	<b>Raltégravir 1 200 mg 1 fois par jour (N = 531) n (%)</b>	<b>Raltégravir 400 mg 2 fois par jour (N = 266) n (%)</b>	<b>Total (N = 797) n (%)</b>
Moyenne géométrique	40 518,8	40 733,2	40 590,2
Médiane (min, max)	43 890,0 (39 à 3 910 386)	40 631,0 (454 à 1 466 713)	42 424,0 (39 à 3 910 386)
<b>Taux plasmatique initial d'ARN du VIH n (%)</b>			
≤ 100 000 copies/mL	382 (71,9)	189 (71,1)	571 (71,6)
> 100 000 copies/mL	149 (28,1)	77 (28,9)	226 (28,4)
<b>Taux plasmatique initial d'ARN du VIH n (%)</b>			
≤ 500 000 copies/mL	506 (95,3)	251 (94,4)	757 (95,0)
> 500 000 copies/mL	25 (4,7)	15 (5,6)	40 (5,0)
<b>Antécédents de manifestation du SIDA n (%)</b>			
Oui	79 (14,9)	28 (10,5)	107 (13,4)
Non	452 (85,1)	238 (89,5)	690 (86,6)
<b>Strate n (%)</b>			
Taux d'ARN du VIH ≤ 100 000	382 (71,9)	190 (71,4)	572 (71,8)
Porteur du virus de l'hépatite B ou C <sup>††</sup>	15 (2,8)	8 (3,0)	23 (2,9)
<b>Porteur du virus de l'hépatite au début de l'étude</b>			
Porteur du virus de l'hépatite B seulement	11 (2,1)	3 (1,1)	14 (1,8)
Porteur du virus de l'hépatite C seulement	4 (0,8)	4 (1,5)	8 (1,0)
Porteur des virus de l'hépatite B et C	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,1)
<b>Sous-type viral n (%)</b>			
Sous-type B	335 (63,1)	186 (69,9)	521 (65,4)
Sous-type non-B	194 (36,5)	77 (28,9)	271 (34,0)
Donnée manquante	2 (0,4)	3 (1,1)	5 (0,6)
<sup>†</sup> Les patients pour qui certaines données manquaient ont été exclus de l'analyse. <sup>††</sup> Test positif pour 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. Dix-neuf (19) patients testés positifs au départ pour l'hépatite B ou C ont par la suite été déclarés négatifs sur la base d'analyses de laboratoire. Trois (3) patients testés négatifs pour l'hépatite B ou C au départ, ont par la suite été déclarés positifs sur la base d'analyses de laboratoire. À noter : Le raltégravir à 1 200 mg une fois par jour et le raltégravir à 400 mg deux fois par jour ont été administrés conjointement avec Truvada <sup>†</sup> . N = Nombre de patients répartis au hasard et traités dans chaque groupe de traitement. n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque sous-catégorie.			

ISENTRESS<sup>®</sup> à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour s'est avéré non inférieur au traitement au moyen d'ISENTRESS<sup>®</sup> à 400 mg deux fois par jour tant à 48 semaines qu'à 96 semaines. À 48 semaines, un taux d'ARN du VIH < 40 copies/mL a été obtenu chez 88,9 % des patients suivant une posologie unquotidienne et chez 88,3 % des patients suivant une posologie biquotidienne. À 96 semaines, un taux d'ARN du VIH < 40 copies/mL a été obtenu chez 81,5 % des patients suivant une posologie unquotidienne et chez 80,1 % des patients suivant une posologie biquotidienne. Le tableau 24 présente un résumé de la réponse antirétrovirale et de l'effet immunologique à 48 semaines.

**Tableau 24 – Analyse de l’efficacité par groupe de traitement à la semaine 48 (patient n’ayant pas terminé l’étude = échec thérapeutique<sup>†</sup>)**

Paramètres	Résumé des données non ajustées par groupe de traitement		Différence entre les traitements (1 fois par jour – 2 fois par jour)**
	Raltégravir à 1 200 mg 1 fois par jour n/N (%)	Raltégravir à 400 mg 2 fois par jour n/N (%)	Différence estimée (IC à 95 %)
<b>Principal</b>			
Pourcentage de patients ayant un taux d’ARN du VIH < 40 copies/mL <sup>†</sup>	472/531 (88,9)	235/266 (88,3)	0,5 (-4,2 à 5,2) <sup>§</sup>
<b>D’appoint</b>			
Pourcentage de patients ayant un taux d’ARN du VIH < 50 copies/mL <sup>†</sup>	477/531 (89,8)	240/266 (90,2)	-0,4 (-4,9 à 4,0)
Pourcentage de patients ayant un taux d’ARN du VIH < 200 copies/mL <sup>†</sup>	484/531 (91,1)	243/266 (91,4)	-0,2 (-4,4 à 4,0)
	Moyenne (IC à 95 %)	Moyenne (IC à 95 %)	Différence moyenne (IC à 95 %)
<b>Secondaire</b>			
Variation du nombre de cellules CD4 par rapport aux valeurs initiales (cellules/mm <sup>3</sup> ) <sup>†</sup>	232 (215 à 249)	234 (213 à 255)	-2,1 (-31 à 27)
<p>** Les IC à 95 % pour la différence des taux de réponse entre les traitements ont été calculés à l’aide de la méthode de Mantel-Haenszel (analyse stratifiée), la différence étant pondérée par la moyenne harmonique de la taille de l’échantillon par groupe pour chacune des strates (taux initial d’ARN du VIH-1 ≤ 100 000 copies/mL ou taux d’ARN du VIH-1 &gt; 100 000 copies/mL). L’IC à 95 % pour la différence moyenne de la variation des CD4 était fondée sur la distribution du <i>t</i> de Student.</p> <p><sup>†</sup> Données manquantes : Les patients qui n’ont pas terminé l’étude ont été considérés comme des échecs thérapeutiques.</p> <p><sup>‡</sup> ÉO : Échecs observés.</p> <p><sup>§</sup> Le raltégravir à la dose de 1 200 mg une fois par jour s’avère non inférieur au raltégravir à 400 mg deux fois par jour si la limite inférieure de l’IC à 95 % pour la différence des taux de réponse est supérieure à -10 points de pourcentage.</p> <p>À noter : Le raltégravir à la dose de 1 200 mg une fois par jour et le raltégravir à 400 mg deux fois par jour ont été administrés conjointement avec Truvada<sup>†</sup>.</p> <p>N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.</p>			

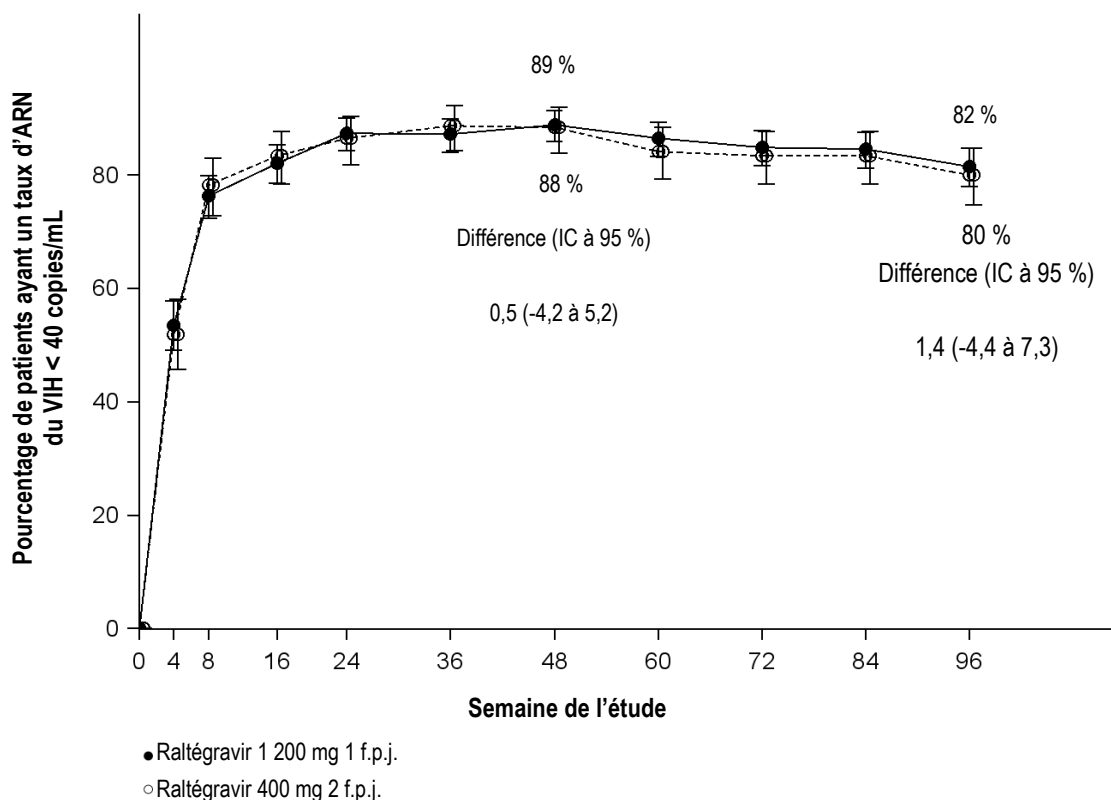
Le tableau 25 présente les résultats virologiques à 48 semaines (analyse sommaire).

**Tableau 25 – Résultats virologiques à 48 semaines par traitement suivant la répartition aléatoire pour le protocole 292**

Résultats	Raltégravir à 1 200 mg 1 fois par jour (N = 531) n (%)	Raltégravir à 400 mg 2 fois par jour (N = 266) n (%)
Taux d'ARN du VIH < 40 copies/mL	472 (88,9)	235 (88,3)
Taux d'ARN du VIH ≥ 40 copies/mL **	29 (5,5)	16 (6,0)
Aucune donnée virologique dans la fenêtre temporelle de la semaine 48	30 (5,6)	15 (5,6)
Raisons		
Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès <sup>†</sup>	6 (1,1)	6 (2,3)
Abandon de l'étude pour d'autres raisons <sup>‡</sup>	20 (3,8)	7 (2,6)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	4 (0,8)	2 (0,8)
<p>** Comprend les patients qui ont changé l'un des agents de leur traitement de fond par un agent d'une nouvelle classe thérapeutique, ceux qui ont modifié leur traitement de fond par un agent qui n'était pas permis selon le protocole et ceux qui ont changé n'importe lequel des médicaments de leur traitement de fond en raison d'un manque d'efficacité (perçu ou confirmé) avant la semaine 48; les patients qui ont cessé de prendre le médicament à l'étude ou qui ont abandonné l'étude avant la semaine 48 en raison d'une perte ou d'un manque d'efficacité; ainsi que les patients ayant un taux d'ARN du VIH égal ou supérieur à 40 copies/mL dans la période autour de la semaine 48 (période allant du jour 295 au jour 378).</p> <p><sup>†</sup> Comprend les patients qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (EI) ou de décès, à tout moment entre le jour 1 et la période déterminée, s'il en résultait une absence de données virologiques durant le traitement pendant la période déterminée.</p> <p><sup>‡</sup> Les autres raisons comprennent : patient perdu de vue pendant le suivi, non-observance du traitement (médicament à l'étude), décision du médecin, grossesse, patient ayant retiré son consentement.</p> <p>À noter : Le raltégravir à 1 200 mg une fois par jour et le raltégravir à 400 mg deux fois par jour ont été administrés conjointement avec Truvada<sup>†</sup>.</p> <p>n (%) = Nombre (pourcentage) de patients dans chaque catégorie.</p>		

La figure 1 présente le pourcentage de patients dont le taux d'ARN du VIH est inférieur à 40 copies/mL en fonction du temps, pour les deux groupes de traitement.

Figure 1 – Pourcentage de patients dont le nombre de copies d'ARN du VIH est de moins de 40 copies/mL en fonction du temps (IC à 95 %) – Analyse sommaire (patients n'ayant pas terminé l'étude = échec thérapeutique)



Au cours de l'étude ONCEMRK, l'efficacité d'ISENRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour s'est révélée comparable à celle d'ISENRESS® à 400 mg deux fois par jour d'un point de vue immunologique et virologique lorsqu'administrés en association avec emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil, et ce, pour les divers facteurs pronostiques au début de l'étude, y compris des taux d'ARN du VIH > 100 000 copies/mL et > 500 000 copies/mL au début de l'étude, un taux de cellules CD4 ≤ 50 cellules/mm<sup>3</sup> au début de l'étude, la présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite B ou C (hépatite virale), l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antagonistes des récepteurs H2 et les sous-types viraux (comparaison de la variante B aux autres variantes prises en tant que groupe), ainsi que pour les différents groupes démographiques (y compris les groupes établis en fonction de l'âge, du sexe, de la race, de l'origine ethnique et de la région).

L'efficacité d'ISENRESS® à la dose de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour était comparable chez les patients infectés par la variante B du VIH et ceux infectés par une autre variante du VIH, le pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH de moins de 40 copies/mL à la semaine 48 étant respectivement de 94,6 % (296/313) et de 93,6 % (175/187), selon la méthode des échecs observés. Des résultats comparables ont été obtenus à la semaine 96.

## Enfants

Enfants âgés de 2 à 18 ans

IMPAACT P1066 est une étude de phase I/II multicentrique et menée au su visant à évaluer le profil pharmacocinétique, d'innocuité, de tolérance et d'efficacité du raltégravir chez des enfants infectés par le VIH. Au total, 126 enfants et adolescents âgés de 2 ans à 18 ans ayant déjà été traités ont participé à cette étude. Les patients ont été stratifiés en fonction de l'âge; les adolescents ont d'abord été recrutés, puis successivement, les enfants plus jeunes. Les patients ont reçu le comprimé à 400 mg (6 ans à 18 ans), ou le comprimé à croquer (2 ans à 11 ans). Le raltégravir était administré conjointement avec un traitement de fond optimisé.

La première étape de détermination de la dose comptait une évaluation pharmacocinétique approfondie. Le choix de la dose reposait sur l'atteinte d'une concentration plasmatique de raltégravir et d'une concentration minimale de raltégravir comparables à celles observées chez les adultes, et par une innocuité à court terme acceptable. Une fois la dose choisie, des patients additionnels ont été admis à l'étude afin d'évaluer le profil d'innocuité, de tolérance et d'efficacité à long terme. Parmi les 126 patients admis, 96 ont reçu la dose recommandée d'ISENTRESS® (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Parmi ces 96 patients, dont l'âge médian était de 13 ans (plage de 2 à 18), 51 % étaient de sexe féminin, 34 %, de race blanche et 59 %, de race noire. Au départ, le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,3 log<sub>10</sub> copies/mL, le nombre médian de cellules CD4 était de 481 cellules/mm<sup>3</sup> (plage : 0 à 2 361) et le taux médian de cellules CD4 (%) était de 23,3 % (plage : 0 à 44). Dans l'ensemble, 8 % des patients présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 initial de plus de 100 000 copies/mL, et 59 % des patients, une infection par le VIH de catégorie B ou C selon le système de classification clinique des CDC. La plupart des patients avaient déjà été traités au moyen d'un INNTI (78 %) ou d'un IP (83 %).

Quatre-vingt-treize (97 %) patients âgés de 2 ans à 18 ans ont terminé les 24 semaines de traitement (3 patients ont abandonné l'étude en raison d'une mauvaise observance thérapeutique). À la semaine 24, 72 % des patients ont présenté une réduction d'au moins 1 log<sub>10</sub> du taux d'ARN du VIH, comparativement aux valeurs initiales, ou de moins de 400 copies/mL; 54 % des patients ont présenté un taux d'ARN du VIH inférieur à 50 copies/mL. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 (pourcentage), entre le début de l'étude et la semaine 24, était de 119 cellules/mm<sup>3</sup> (3,8 %).

Soixante-douze (95 %) patients âgés de 6 ans à 18 ans ont terminé les 48 semaines de traitement (4 patients ont abandonné le traitement en raison d'une mauvaise observance thérapeutique). À la semaine 48, 77 % des patients ont présenté une réduction d'au moins 1 log<sub>10</sub> du taux d'ARN du VIH, comparativement aux valeurs initiales, ou de moins de 400 copies/mL; 56 % des patients présentaient un taux d'ARN du VIH inférieur à 50 copies/mL. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 (pourcentage), entre le début de l'étude et la semaine 48, était de 155 cellules/mm<sup>3</sup> (4,7 %).

## 15 MICROBIOLOGIE

### Microbiologie

Le raltégravir à des concentrations de 31 ± 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 H9III B) 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  $CI_{50}$  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 ( $CI_{95} = 6$  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, amprenavir, 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.

En général, les mutations qui confèrent une résistance au raltégravir confèrent aussi une résistance à l'élvitégravir, un inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase. Les mutations de l'acide aminé 143 confèrent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'élvitégravir, et la mutation en E92Q confère une plus grande résistance à l'élvitégravir qu'au raltégravir. Les virus porteurs d'une mutation de l'acide aminé 148 en plus d'une ou de plusieurs autres mutations conférant une résistance au raltégravir peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

### 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.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### 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.

#### Cancérogénicité

Les études sur la carcinogenèse 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  $\mu$ M • h) d'une dose clinique de 400 mg deux 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  $\mu$ M • h) d'une dose clinique de 400 mg deux fois par jour.

**Génotoxicité**

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

**Toxicologie pour la reproduction et le développement**

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).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

### ISENTRESS®

(\* sous forme de raltégravir potassique)

comprimés de raltégravir\* à 400 mg, comprimés à croquer de raltégravir\* à 25 mg ou à 100 mg

### ISENTRESS HD®

(sous forme de raltégravir potassique)

comprimés de raltégravir à 600 mg

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

#### **Pour quoi utilise-t-on ISENTRESS® ou ISENTRESS HD®?**

- ISENTRESS® et ISENTRESS HD®, en association avec d'autres antirétroviraux, sont des médicaments qui aident à maîtriser l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Votre professionnel de la santé vous a prescrit ISENTRESS® ou ISENTRESS HD® pour vous aider à maîtriser l'infection par le VIH.
- ISENTRESS® peut être utilisé pour traiter les adolescents et les enfants d'au moins 2 ans.
- ISENTRESS HD® peut être utilisé pour traiter les adolescents et les enfants ayant un poids d'au moins 40 kg.

#### **Comment ISENTRESS® et ISENTRESS HD® agissent-ils?**

- ISENTRESS® et ISENTRESS HD® bloquent une enzyme essentielle pour que le virus (VIH) puisse fabriquer d'autres virus. Cette enzyme s'appelle l'intégrase du VIH.

#### **Quels sont les ingrédients d'ISENTRESS® et d'ISENTRESS HD®?**

##### **Ingrédient médicamenteux**

Raltégravir potassique

##### **Ingrédients non médicamenteux**

ISENTRESS® comprimés pelliculés à 400 mg de raltégravir :

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

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

ISENTRESS® comprimés à croquer à 25 mg ou à 100 mg de raltégravir :

acide oléique, arômes naturels et artificiels (orange, banane et masquant), citrate de sodium dihydraté, crospovidone, éthylcellulose 20 cP, fructose, glycyrrhizinate monoammoniacal, hydroxyde d'ammonium, hydroxypropylcellulose, hypromellose 2910/6 cP, macrogol/PEG 400, mannitol, oxyde de fer jaune, phénylalanine (un composant de l'édulcorant artificiel aspartame), saccharine sodique, sorbitol, stéarate de magnésium, stéarylfumarate de sodium, sucralose et triglycérides à chaîne moyenne.

Les comprimés ISENTRESS® à 100 mg renferment également de l'oxyde de fer rouge.

ISENTRESS HD® comprimés pelliculés à 600 mg de raltégravir :

cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose 2910, stéarate de magnésium. De plus, le film d'enrobage contient les ingrédients inactifs suivants : cire de carnauba, dioxyde de titane, hypromellose 2910, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et triacétine.

**ISENTRESS® et ISENTRESS HD® sont disponibles sous les formes posologiques suivantes :**

ISENTRESS® à 25 mg est offert en comprimés à croquer à saveur d'orange et de banane, de couleur jaune pâle, de forme ronde, à surface plane, à bords biseautés, portant le logo Merck gravé d'un côté et l'inscription 473 de l'autre.

ISENTRESS® à 100 mg est offert en comprimés à croquer à saveur d'orange et de banane, de couleur orange pâle, de forme ovale, sécables, portant le logo Merck gravé d'un côté de la rainure et l'inscription 477 de l'autre, et marqués d'une rainure du côté inverse.

ISENTRESS® à 400 mg est offert en comprimés pelliculés de couleur rose, de forme ovale et portant l'inscription 227 d'un côté.

ISENTRESS HD® à 600 mg est offert en comprimés pelliculés de couleur jaune, de forme ovale et portant le logo Merck et l'inscription 242 d'un côté.

**NE PAS utiliser ISENTRESS® ou ISENTRESS HD® si :**

- vous présentez une hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce médicament (voir quels sont les ingrédients non médicinaux).

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

- si vous avez des allergies.
- si vous présentez une phénylcétonurie. Les comprimés à croquer ISENTRESS® renferment de la phénylalanine, un composant de l'édulcorant artificiel aspartame. Cet édulcorant artificiel peut s'avérer nocif chez les personnes présentant une phénylcétonurie.
- si vous avez des antécédents de troubles musculaires (aussi appelés rhabdomyolyse ou myopathie).
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.
  - Si vous prenez ISENTRESS® ou ISENTRESS HD® pendant la grossesse, demandez à votre professionnel de la santé de vous expliquer comment vous inscrire au registre d'exposition à des antirétroviraux pendant la grossesse.

- si 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 professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

### **Autres mises en garde :**

ISENTRESS® et ISENTRESS HD® ne guérissent pas l'infection par le VIH ni le SIDA.

Il est très important de vous faire suivre par votre professionnel de la santé pendant le traitement avec ISENTRESS® ou ISENTRESS HD®.

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

### **Les produits suivants pourraient interagir avec ISENTRESS® ou ISENTRESS HD® :**

Plus particulièrement, informez votre professionnel de la santé si vous prenez :

- des antiacides (des médicaments utilisés pour aider à traiter les brûlures d'estomac) qui contiennent de l'aluminium, du magnésium ou du carbonate de calcium;
  - La prise de certains antiacides, comme ceux contenant de l'aluminium et/ou du magnésium N'EST PAS recommandés avec ISENTRESS®.
- de l'atazanavir (un antiretroviral utilisé pour traiter le VIH);
- de la rifampine (un médicament utilisé pour traiter la tuberculose);
- du tipranavir/ritonavir (des antirétroviraux utilisés pour traiter le VIH).

### **Comment prendre ISENTRESS® ou ISENTRESS HD® :**

#### **Dose habituelle :**

Prenez ISENTRESS® ou ISENTRESS HD® par la bouche, avec ou sans aliments.

ISENTRESS® et ISENTRESS HD® doivent être utilisés avec d'autres médicaments contre le VIH.

N'ALTERNEZ PAS entre les comprimés pelliculés, les comprimés à croquer ou les différentes doses, et ne cessez pas de prendre votre traitement sans en parler d'abord avec votre médecin.

#### **Adultes**

Prenez un seul comprimé à 400 mg deux fois par jour ou deux comprimés à 600 mg une fois par jour selon les directives de votre professionnel de la santé.

#### **Enfants et adolescents**

- Le médecin de votre enfant vous indiquera quels sont la dose et le type de comprimé (comprimé ou comprimé à croquer) appropriés d'ISENTRESS®, selon le poids de votre enfant.
- Les comprimés à croquer à 100 mg sont sécables et peuvent être divisés en deux parties égales.
- NE PRENEZ PAS une dose supérieure à 300 mg, deux fois par jour.

Prenez ISENTRESS® ou ISENTRESS HD® exactement comme l'a prescrit votre professionnel de la santé.

Les différentes formes posologiques et doses recommandées d'ISENTRESS® ne sont pas interchangeables. Par conséquent, il faut :

- a) utiliser uniquement les comprimés à 600 mg pour obtenir la dose de 1 200 mg une fois par jour;
- b) utiliser uniquement les comprimés à 400 mg pour obtenir la dose de 400 mg deux fois par jour;
- c) utiliser les comprimés à croquer à 25 mg ou à 100 mg uniquement chez les enfants pour des doses allant jusqu'à 300 mg deux fois par jour.

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

- Lorsque votre réserve d'ISENTRESS® ou d'ISENTRESS HD® commence à baisser, procurez-vous-en auprès de votre professionnel de la santé.
- N'attendez pas de ne plus avoir de médicament pour vous en procurer de nouveau.

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

- La quantité de virus (VIH) dans votre sang pourrait augmenter si vous cessiez 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).

**Surdosage :**

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

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose, 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. Prenez ISENTRESS® et ISENTRESS HD® uniquement comme on vous l'a prescrit.

ISENTRESS® et ISENTRESS HD® doivent être utilisés avec d'autres médicaments contre le VIH.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ISENTRESS® ou à ISENTRESS HD®?**

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

- nausées
- maux de tête
- diarrhée
- fièvre
- vomissements
- fatigue
- étourdissements

- troubles du sommeil
- toux
- éruption cutanée
- lassitude
- infection des voies respiratoires supérieures
- inflammation des voies nasales et de la gorge
- bronchite
- maux de dos
- dépression

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 professionnel de la santé.
- 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, réaction cutanée sévère et insuffisance hépatique; si vous présentez ces effets, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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 professionnel de la santé immédiatement si vous notez tout symptôme d'infection.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicée au cours de votre traitement avec ISENTRESS® ou ISENTRESS HD®.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez une éruption cutanée. Des réactions cutanées sévères et potentiellement fatales ainsi que des réactions allergiques ont été rapportées chez certains patients traités au moyen d'ISENTRESS® ou d'ISENTRESS HD®.

Lorsque vous commencerez votre traitement contre le VIH, votre système immunitaire pourrait subir des changements; c'est ce qu'on appelle le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. Votre système immunitaire pourrait alors devenir plus fort et se mettre à combattre des infections que vous portiez depuis longtemps, sans le savoir. Vous pourriez aussi développer un trouble auto-immun (votre système immunitaire qui s'attaque à votre propre organisme), comme la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui affecte le système nerveux) ou la polymyosite (qui affecte les muscles), à tout moment et même des mois après le début du traitement. Les symptômes sont parfois sévères; par conséquent, si vous faites de la température (fièvre), ou si des douleurs aux articulations ou aux muscles, de la fatigue, de l'enflure, des rougeurs, des éruptions cutanées ou tout autre nouveau symptôme apparaissent, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement.



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
<u>Réactions cutanées sévères et réactions allergiques</u> parfois potentiellement fatales et caractérisées par les symptômes suivants : éruption cutanée, démangeaisons cutanées ou urticaire, 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 du blanc 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		✓	

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

### Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

### Entreposage :

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

Comprimés d'ISENTRESS® à 400 mg : laissez le dessiccant dans le flacon.

Comprimés d'ISENTRESS HD® à 600 mg ou comprimés à croquer d'ISENTRESS® à 25 mg ou à 100 mg : conservez les comprimés dans leur emballage d'origine, en gardant le flacon hermétiquement fermé. Laissez le dessiccant dans le flacon afin de protéger les comprimés de l'humidité.

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

### Pour en savoir plus sur ISENTRESS® et ISENTRESS HD® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.merck.ca](http://www.merck.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 2023-10-30

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

© 2011, 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.

† Les autres marques de commerce sont la propriété de leurs titulaires respectifs.