

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

**PrTEMBEXA®**

Comprimés de brincidofovir

Comprimés, 100 mg, voie orale

Suspension orale de brincidofovir

Suspension orale : 10 mg/mL

Norme reconnue

Classification pharmacologique : Antiviral

Code AT : J05AB17

**« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE NOUVEAU MÉDICAMENT POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS DU TRAITEMENT DE LA VARIOLE CHEZ LES ADULTES ET CHEZ LES ENFANTS EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »**

Emergent BioDefense Operations Lansing LLC  
3500 North Martin Luther King Jr Blvd.  
Lansing, MI 48906 États-Unis

Importé par :  
Emergent BioSolutions Canada Inc.  
155 Innovation Drive  
Winnipeg (MB), Canada, R3T 5Y3

Date de l'autorisation :  
11 Décembre 2023  
  
Date de révision:  
09 Décembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 262030

## TABLE DES MATIÈRES

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

MONOGRAPHIE DE PRODUIT.....	1
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATION .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	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>7</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	12

8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants	13
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	13
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	13
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>13</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	13
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment .....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	15
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>15</b>
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie .....	15
10.3	Pharmacocinétique .....	15
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>18</b>
<b>PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>19</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>19</b>
14.1	Essai par indication .....	19
14.2	Résultats des études .....	20
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>22</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>24</b>

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

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE NOUVEAU MÉDICAMENT POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS DU TRAITEMENT DE LA VARIOLE CHEZ LES ADULTES ET CHEZ LES ENFANTS EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

### 1 INDICATION

TEMBEXA (brincidofovir) est indiqué pour le traitement de la variole humaine chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés.

#### Limites d'utilisation :

TEMBEXA n'est pas indiqué pour le traitement de maladies autres que la variole humaine.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation pour usage exceptionnel chez les enfants de < 18 ans. Une simulation pharmacocinétique a été utilisée pour établir la posologie de TEMBEXA chez les enfants, laquelle devrait être comparable à l'exposition chez l'adulte avec la dose recommandée de TEMBEXA [voir 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants].

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'indication du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité [voir 7.14, Personnes âgées].

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TEMBEXA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

Une augmentation de la mortalité a été observée comparativement au placebo lorsque TEMBEXA a été évalué chez des patients traités pendant des durées prolongées (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- TEMBEXA doit être évité chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer qui pensent être enceintes. Si possible, d'autres traitements doivent être utilisés [voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Grossesse].

- Effectuer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration de TEMBEXA [voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Grossesse].
- Effectuer des analyses de laboratoire de la fonction hépatique chez tous les patients avant l'instauration de TEMBEXA et pendant le traitement par celui-ci, selon ce qui est approprié sur le plan clinique.
- Conseiller aux femmes aptes à procréer d'éviter de devenir enceintes, et aussi d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par TEMBEXA et pendant au moins deux mois après la dernière dose [voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes; Contraception].
- Conseiller aux hommes aptes à se reproduire ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer d'utiliser des préservatifs pendant le traitement par TEMBEXA et pendant au moins quatre mois après la dernière dose [voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes; Contraception].
- L'efficacité de TEMBEXA peut être réduite chez les patients immunodéprimés d'après des études montrant une efficacité réduite dans les modèles d'animaux immunodéprimés [voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire].
- Des études chez l'animal indiquent que l'administration concomitante de TEMBEXA et du vaccin vivant contre la variole (virus de la vaccine) peut réduire la réponse immunitaire au vaccin. On ignore l'incidence clinique de ces résultats [voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire].

#### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

Le tableau 1 présente les doses de TEMBEXA recommandées chez les adultes et les enfants.

**Tableau 1 : Doses recommandées chez les adultes et les enfants**

Poids du patient (kg)	Suspension orale de TEMBEXA (10 mg/mL)	Comprimé de TEMBEXA (100 mg)
Moins de 10 kg	6 mg/kg une fois par semaine pour 2 doses (aux jours 1 et 8)	S.O.
De 10 kg à moins de 48 kg	4 mg/kg une fois par semaine pour 2 doses (aux jours 1 et 8)	S.O.
48 kg et plus	200 mg (20 mL) une fois par semaine pour 2 doses (aux jours 1 et 8)	200 mg (deux comprimés de 100 mg) une fois par semaine pour 2 doses (aux jours 1 et 8)

**Patients atteints d'insuffisance rénale :**

Aucun ajustement de la dose de TEMBEXA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse [voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

**Patients atteints d'insuffisance hépatique :**

Effectuer des analyses de laboratoire de la fonction hépatique chez tous les patients avant l'instauration de TEMBEXA et pendant le traitement par celui-ci, selon ce qui est approprié sur le plan clinique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classes A, B ou C de Child-Pugh) [voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8, EFFETS INDÉSIRABLES et 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

#### **4.3 Reconstitution**

S.O.

#### **4.4 Administration**

Éviter tout contact direct avec des comprimés cassés ou écrasés, ou avec la suspension orale. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement à l'eau et au savon, puis rincer les yeux abondamment avec de l'eau [voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 12, INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION].

##### Comprimés de TEMBEXA

Les comprimés de TEMBEXA peuvent être pris à jeun ou avec un repas faible en gras et faible en calories (environ 300 calories, comprenant environ 5 % de calories provenant de matières grasses). Avaler les comprimés de TEMBEXA entiers. Il ne faut pas écraser, casser ni diviser les comprimés de TEMBEXA.

##### Suspension orale de TEMBEXA

Prendre la suspension orale de TEMBEXA à jeun. Agiter la suspension orale avant l'utilisation. Utiliser une seringue doseuse adéquate afin de bien mesurer la dose totale prescrite. Jeter toute portion inutilisée après la prise des deux doses prescrites.

Pour les patients incapables d'avaler, on peut administrer la suspension orale de TEMBEXA par sonde entérale (sondes nasogastriques ou de gastrostomie) comme suit :

- Aspirer la dose prescrite à l'aide d'une seringue graduée munie d'un embout de cathéter, et utiliser celle-ci pour administrer la dose par la sonde entérale.
- Remplir de nouveau la seringue munie d'un embout de cathéter avec 3 mL d'eau, agiter le tout, puis administrer le contenu par la sonde entérale.
- Rincer la sonde entérale avec de l'eau avant et après chaque administration entérale.

#### **4.5 Dose oubliée**

En cas d'oubli de la deuxième et dernière dose de TEMBEXA, la prendre dès que possible.

### **5 SURDOSAGE**

Aucun cas clinique de surdosage n'a été signalé avec le TEMBEXA. En cas de surdosage, surveiller les patients pour déceler tout effet indésirable et prodiguer les soins de soutien appropriés.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer 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	Comprimé de 100 mg	Alcool polyvinyle, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, eau purifiée, FD&C bleu n° 1/bleu brillant FCF sous forme de laque d'aluminium, FD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sous forme de laque d'aluminium, mannitol, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.
	Suspension orale de 10 mg/mL	Acide citrique anhydre, arôme citron-lime, benzoate de sodium, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, citrate trisodique anhydre, eau purifiée, émulsion de siméthicone à 30 %, gomme de xanthane et sucralose.

Comprimés de TEMBEXA :

Les comprimés de TEMBEXA sont des comprimés bleus, enrobés, de forme ovale modifiée et portant l'inscription « BCV » gravée sur une face et « 100 » sur l'autre face, et emballés dans des plaquettes alvéolées. Chaque alvéole contient un comprimé pelliculé contenant 100 mg de brincidofovir. La plaque alvéolée est placée dans une pochette. Chaque pochette contient 1 plaque alvéolée comprenant un total de 4 comprimés pelliculés.

Suspension orale de TEMBEXA :

La suspension orale de TEMBEXA est une suspension aqueuse, de couleur blanche ou blanchâtre, opaque, à saveur de citron-lime contenant 10 mg/mL de brincidofovir conditionnée dans un flacon en polyéthylène de haute densité comprenant un adaptateur à pression pour flacon en polyéthylène de basse densité (*press-in bottle adaptor* ou PIBA) inséré dans le flacon. Chaque flacon est rempli de manière à permettre l'administration de 65 ou 45 mL de suspension orale de TEMBEXA.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré 3, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

### Généralités

L'efficacité de TEMBEXA pour le traitement de la variole n'a pas été établie chez l'humain, car il est impossible de mener des essais sur le terrain adéquats et bien contrôlés, et l'induction de la variole chez l'humain pour étudier l'efficacité d'un médicament est contraire à l'éthique. L'efficacité de TEMBEXA a été établie uniquement en se basant sur les résultats d'études de l'efficacité menées avec des modèles animaux de maladies par orthopoxvirus [voir la section 14, ÉTUDES CLINIQUES].

TEMBEZA ne doit pas être utilisé pour le traitement de maladies autres que la variole humaine.

Risque accru de mortalité en cas d'utilisation prolongée

Une augmentation de la mortalité a été observée dans le cadre d'un essai de phase 3 à répartition aléatoire et contrôlé par placebo dans lequel TEMBEXA était évalué pour une autre maladie. Un risque accru de mortalité est possible si TEMBEXA est utilisé pendant une période plus longue que la dose recommandée aux jours 1 et 8. Dans l'étude 301 (CMX001-301), un total de 303 sujets ont reçu TEMBEXA (100 mg, deux fois par semaine) et 149 sujets ont reçu le placebo correspondant pendant

une période maximale de 14 semaines. Le critère d'évaluation principal a été mesuré à la semaine 24. La mortalité toutes causes confondues à la semaine 24 était de 16 % dans le groupe TEMBEXA comparativement à 10 % dans le groupe placebo.

#### **Cancérogenèse et mutagenèse**

TEMBEXA est considéré comme cancérogène possible pour les humains d'après les résultats d'études menées sur des animaux dans lesquelles des rats ayant reçu TEMBEXA ont développé des adénocarcinomes et des carcinomes. Ces effets sont survenus à des expositions générales inférieures à l'exposition humaine prévue d'après la dose recommandée de TEMBEXA [voir les sections 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique et 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE].

Il ne faut pas diviser, casser ni écraser les comprimés de TEMBEXA. Éviter tout contact direct avec des comprimés cassés ou écrasés, ou avec la suspension orale. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement à l'eau et au savon, puis rincer les yeux abondamment avec de l'eau [voir la section 12, INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION].

#### **Gastro-intestinal**

Au cours des 2 premières semaines de traitement par TEMBEXA lors des phases 2 et 3, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo chez 392 patients adultes, un terme regroupant la diarrhée (tous grades confondus, toutes causes confondues) est survenu chez 40 % des sujets traités par TEMBEXA comparativement à 25 % des sujets du groupe témoin recevant un placebo. Le traitement par TEMBEXA a été interrompu chez 5 % des sujets en raison de diarrhée (terme regroupé) contre 1 % dans le groupe témoin au placebo. Les autres événements indésirables gastro-intestinaux (GI) comprenaient des nausées, des vomissements et de la douleur abdominale [voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES].

Surveiller les patients pour les événements indésirables gastro-intestinaux, y compris la diarrhée et la déshydratation, prodiguer des soins de soutien et, si nécessaire, ne pas administrer la deuxième et dernière dose de TEMBEXA.

#### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des hausses de lalanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la bilirubine totale ont été observées, y compris des cas d'augmentation simultanée de lALAT et de la bilirubine. Des effets indésirables hépatobiliaires graves, notamment une hyperbilirubinémie, une hépatite aiguë, une stéatose hépatique et une maladie veino-occlusive hépatique, ont été signalés chez moins de 1 % des sujets. Au cours des 2 premières semaines de traitement par TEMBEXA dans le cadre d'essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo de phase 2 et 3 chez 392 patients adultes, des hausses dALAT > 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 7 % des sujets et des hausses de la bilirubine > 2 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 2 % des sujets. Ces hausses des résultats hépatiques des analyses de laboratoire étaient généralement réversibles et n'ont pas nécessité larrêt du traitement par TEMBEXA [voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES]. Des hausses réversibles similaires des enzymes hépatiques ont également été observées chez les rats et les singes ayant reçu du brincidofovir [voir la section 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE]. Des effets indésirables hépatobiliaires graves, notamment une hyperbilirubinémie, une hépatite aiguë, une stéatose hépatique et une maladie veino-occlusive hépatique, ont été signalés chez moins de 1 % des sujets.

Effectuer des analyses de laboratoire de la fonction hépatique chez tous les patients avant linstauration de TEMBEXA et pendant le traitement par celui-ci, selon ce qui est approprié sur le plan

clinique. Surveiller les patients qui présentent des anomalies dans les analyses de laboratoire de la fonction hépatique pendant le traitement par TEMBEXA pour déceler la formation de lésions hépatiques plus graves. Envisager d'arrêter TEMBEXA si les taux d'ALAT restent toujours > 10 fois la limite supérieure de la normale. Ne pas administrer la deuxième et dernière dose de TEMBEXA au jour 8 si la hausse des ALAT s'accompagne de signes et de symptômes cliniques d'inflammation du foie ou d'augmentation directe de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou du rapport international normalisé (RIN) [voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES].

### **Système immunitaire**

L'efficacité de TEMBEXA peut être réduite chez les patients immunodéprimés d'après des études démontrant une efficacité réduite dans les modèles d'animaux immunodéprimés.

Des études chez l'animal indiquent que l'administration concomitante de TEMBEXA et du vaccin vivant contre la variole (virus de la vaccine) peut réduire la réponse immunitaire au vaccin. On ignore l'incidence clinique de ces résultats.

On dispose de peu de données concernant l'administration concomitante de TEMBEXA et du vaccin antivarioïlique non réplicatif (virus modifié de la vaccine Ankara).

### **Néphrologie**

La pharmacocinétique du brincidofovir n'était pas significativement différente chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou d'IRT, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. La pharmacocinétique du métabolite du cidofovir était significativement plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave et chez les sujets atteints d'IRT que chez les sujets normaux, indiquant une exposition plus élevée au cidofovir. Les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale doivent être soumis à une dialyse ou à un autre traitement de substitution rénale pendant le traitement afin de réduire le risque d'accumulation du cidofovir.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- Fertilité**

TEMBEXA peut altérer de façon irréversible la fertilité chez les hommes d'après les résultats d'études menées chez les animaux dans lesquelles le brincidofovir a induit une toxicité testiculaire significative qui s'est manifestée par une diminution du poids de l'organe, une atrophie des tubes séminifères et une réduction de la production et de la motilité des spermatozoïdes. Ces effets se sont produits chez les singes et les rats à des expositions systémiques inférieures à l'exposition humaine prévue d'après la dose recommandée de TEMBEXA [voir la section 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE].

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée chez les femmes ou les hommes. Par conséquent, le risque d'infertilité irréversible chez l'homme avec les deux doses de TEMBEXA est inconnu.

- Femmes aptes à procréer**

Conseiller aux femmes aptes à procréer d'éviter de devenir enceintes, et aussi d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par TEMBEXA et pendant au moins deux mois après la dernière dose.

Conseiller aux hommes aptes à se reproduire ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer d'utiliser des préservatifs pendant le traitement par TEMBEXA et pendant au moins quatre mois après la dernière dose [voir la section 4, DOSAGE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations relatives à la posologie].

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de TEMBEXA chez les femmes enceintes. TEMBEXA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes d'après les résultats d'études sur la reproduction animale; il ne faut donc pas l'utiliser chez les femmes enceintes, chez celles qui pensent l'être ou chez celles aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception. Il faudrait utiliser d'autres traitements si possible.

Dans les études sur la fertilité animale et le développement embryonnaire précoce, l'administration de brincidofovir à des rates et à des lapines gravides a entraîné une embryotoxicité, une diminution de la survie embryo-fœtale ou des malformations structurelles. Ces effets tératogènes se sont produits chez des animaux à des expositions systémiques inférieures à l'exposition humaine prévue d'après la dose recommandée de TEMBEXA. D'autres études menées chez des rates gravides ont montré qu'il y avait une exposition fœtale considérable au métabolite du brincidofovir, le cidofovir, *in utero* et les rates nées de femelles ayant reçu le brincidofovir présentaient une toxicité pour la reproduction à l'âge adulte, y compris des anomalies testiculaires chez les mâles et une réduction de la taille des portées chez les femelles [voir la section 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE].

### **7.1.2 Allaitement**

En raison du risque de transmission du virus de la variole par contact direct avec le nourrisson allaité, l'allaitement n'est pas recommandé chez les patientes atteintes de variole. On doit conseiller aux patientes atteintes de variole de ne pas allaiter.

Il n'y a pas de données sur la présence de TEMBEXA dans le lait maternel, les effets du médicament sur le nourrisson allaité ni la production de lait. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

Lorsque le brincidofovir a été administré à des rates allaitantes, le brincidofovir et, dans une plus grande mesure, le cidofovir ont été détectés dans le lait maternel mais pas dans le plasma des petits allaités.

### **7.1.3 Enfants**

Comme chez les adultes, l'efficacité de TEMBEXA chez les enfants infectés par la variole, y compris les nouveau-nés, est basée uniquement sur des études d'efficacité dans des modèles animaux de maladies par orthopoxvirus. Le schéma posologique recommandé pour les enfants devrait produire des expositions au brincidofovir comparables à celles observées chez les adultes, sur la base d'une approche de modélisation et de simulation pharmacocinétique de population. La posologie pour les enfants est basée sur le poids.

Un total de 23 enfants de 7 mois à 17 ans ont reçu TEMBEXA dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire et contrôlé par placebo. L'innocuité de TEMBEXA chez les adultes et les enfants ayant reçu la dose de 4 mg/kg était comparable [voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES]. Par ailleurs, 166 autres enfants de 3 mois à 18 ans ont reçu TEMBEXA dans le cadre d'études non contrôlées et d'un accès élargi.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité chez les enfants pesant < 10 kg à la dose de 6 mg/kg. Compte tenu des effets possibles de l'immaturité physiologique sur la pharmacocinétique de TEMBEXA,

et parce que l'innocuité n'a pas été établie chez les nouveau-nés, la prudence est de mise pour l'utilisation de TEMBEXA chez cette population. Il est recommandé de surveiller les événements indésirables, en particulier les hausses de la bilirubine.

#### 7.1.4 Personnes âgées

La nature et la gravité des événements indésirables étaient comparables entre les sujets âgés et ceux de moins de 65 ans. Aucune modification de la posologie n'est recommandée chez les patients de  $\geq 65$  ans.

### 8 EFFETS INDÉSIRABLES

#### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de TEMBEXA n'a pas été étudiée chez les patients atteints de variole.

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants sont décrits ailleurs sur l'étiquette :

- Une hausse des transaminases hépatiques et de la bilirubine a été observée dans les essais cliniques sur TEMBEXA, y compris des cas d'augmentation concomitante des taux d'ALT et de bilirubine et une hausse des taux d'ALT  $> 3$  fois la limite supérieure de la normale. Certains événements ont nécessité l'interruption du traitement par TEMBEXA [voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique et 8, EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques].
- La diarrhée et d'autres événements indésirables GI, y compris des événements graves, ont été observés dans le cadre d'essais cliniques sur TEMBEXA. Certains événements ont nécessité l'interruption du traitement par TEMBEXA [voir les sections 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8, EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques].

#### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

L'innocuité de TEMBEXA a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo de phase 2 et 3 chez 392 patients adultes de 18 à 77 ans. Parmi les sujets qui ont reçu une dose hebdomadaire totale de 200 mg de TEMBEXA, 54 % étaient des hommes, 85 % étaient blancs, 7 % étaient noirs/afro-américains, 6 % étaient asiatiques et 10 % étaient hispaniques ou latinos. Dans ces essais, 21 % des sujets étaient âgés de 65 ans ou plus. Parmi ces 392 sujets, 85 % ont reçu une dose hebdomadaire totale de 200 mg de TEMBEXA pendant au moins 2 semaines.

##### Effets indésirables courants

La diarrhée et les nausées étaient les effets indésirables les plus courants (événements indésirables évalués comme ayant un lien de causalité par le chercheur) survenus au cours des deux premières semaines d'administration de TEMBEXA. Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets du groupe de traitement par TEMBEXA sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 :      Effets indésirables (tous grades confondus) signalés chez  $\geq 1$  % des sujets**

Effet indésirable	TEMBEXA à 200 mg N = 392 %	Placebo N = 208 %
Diarrhée <sup>a</sup>	8	3
Nausées	5	1

Vomissements <sup>b</sup>	4	1
Douleur abdominale <sup>c</sup>	3	2
Diminution de l'appétit	1	0
Éruption cutanée <sup>d</sup>	1	0

Remarque : Seuls les effets indésirables apparus au cours des deux premières semaines de traitement sont présentés.

- a. Le terme regroupé de la diarrhée comprend : irrégularité des selles, urgence de défécation, diarrhée, incontinence fécale et selles fréquentes.
- b. Le terme regroupé des vomissements comprend : vomissements et haut-le-cœur.
- c. Le terme regroupé de la douleur abdominale comprend : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur au bas-ventre, douleur au haut de l'abdomen, sensibilité abdominale et douleur gastro-intestinale.
- d. Le terme regroupé d'éruption cutanée comprend : éruption cutanée, éruption maculo-papulaire, éruption cutanée prurigineuse et érythème.

#### Effets indésirables ayant entraîné l'interruption de TEMBEXA

Quinze sujets (4 %) ont arrêté leur traitement par TEMBEXA en raison d'effets indésirables. Un sujet a présenté deux réactions indésirables; les autres sujets ont chacun présenté une réaction indésirable.

Ces effets indésirables étaient les suivants :

- Diarrhée (n = 9)
- Nausées (n = 3)
- Vomissements (n = 1)
- Entérite (n = 1)
- Augmentation de l'ALAT (n = 1)
- Dyspepsie (n = 1)

Ces effets indésirables étaient d'intensité légère (grade 1, n = 1), modérée (grade 2, n = 7) ou grave (grade 3, n = 8), et se sont résorbés après l'arrêt du traitement par TEMBEXA.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

Chez 23 enfants de 7 mois à 17 ans qui ont reçu TEMBEXA dans le cadre d'un essai clinique randomisé et contrôlé par placebo, les résultats anormaux aux analyses de laboratoire et les effets indésirables observés avec TEMBEXA étaient semblables à ceux des adultes. L'effet indésirable le plus courant au cours des 2 premières semaines d'administration de TEMBEXA était la diarrhée, qui a été observée chez 5 enfants (22 %) [voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1, Populations particulières].

Aucune donnée sur l'innocuité n'est disponible pour les enfants recevant la dose de 6 mg/kg de TEMBEXA.

#### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les réactions indésirables cliniquement significatives signalées chez < 1 % des sujets (et chez 2 sujets ou plus) exposés au TEMBEXA et à des taux plus élevés que chez les sujets ayant reçu le placebo sont énumérées ci-dessous :

- Troubles généraux et réactions au site d'administration : œdème périphérique
- Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire
- Troubles du système nerveux : dysgueusie

### 8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

Dans la population pédiatrique contrôlée ( $n = 23$ ), il n'y a eu aucune réaction indésirable autre que la diarrhée qui est survenue chez deux sujets ou plus traités par TEMBEXA, et à un taux plus élevé que chez les sujets traités par placebo [voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants].

### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Certains résultats d'analyse apparus durant les deux premières semaines de traitement par TEMBEXA sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Fréquence de certaines anomalies des résultats d'analyse**

Anomalie des résultats d'analyse <sup>a</sup>		TEMBEXA à 200 mg N = 392	Placebo N = 208
Alanine aminotransférase (ALAT) <sup>b</sup>	n	382	203
	Grade 2 (> 3 à 5x la limite supérieure de la normale ou LSN), (%)	3	2
	Grade 3 (> 5 à 20x la LSN), (%)	2	1
	Grade 4 (> 20x la LSN), (%)	0	0
Aspartate aminotransférase (ASAT) <sup>c</sup>	n	380	201
	Grade 2 (> 3 à 5x la LSN), (%)	2	1
	Grade 3 (> 5 à 20x la LSN), (%)	1	0
	Grade 4 (> 20x la LSN), (%)	0	0
Bilirubine totale	n	382	203
	Grade 2 (> 1,5 à 3x la LSN), (%)	3	2
	Grade 3 (> 3 à 10x la LSN), (%)	1	< 1
	Grade 4 (> 10x la LSN), (%)	0	0
Créatinine sérique	n	383	205
	Grade 2 (> 1,5 à 3x la LSN), (%)	4	4
	Grade 3 (> 3 à 6x la LSN), (%)	< 1	0
	Grade 4 (> 6x la LSN), (%)	0	0

a. Les fréquences sont basées sur les anomalies des résultats d'analyse apparues durant le traitement et classées selon les critères de classification de la toxicité de la version 4.03 de la CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

b. Un taux d'ALAT > 10 fois la LSN est survenu chez un sujet du groupe TEMBEXA, mais chez aucun sujet du groupe placebo.

c. Aucun sujet n'a signalé d'ASAT > 10 fois la LSN.

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

Aucun.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune.

## **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

TEMBEXA ne doit pas être co-administré avec le cidofovir intraveineux. Le brincidofovir, un dérivé lipidique du cidofovir, subit une transformation intracellulaire en cidofovir [voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

### Études in vitro :

Le brincidofovir a été étudié in vitro et s'est avéré être un inhibiteur direct et réversible des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP4F2. Le brincidofovir n'était pas un inducteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A. Le brincidofovir est un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), de la protéine 2 de multirésistance aux médicaments (MRP2), de la pompe d'exportation des sels biliaires (BESP), du polypeptide 1B1 transporteur d'anions organiques (OATP1B1) et des transporteurs 1 et 3 d'anions organiques, OAT1 et OAT3. In vitro, le brincidofovir n'est pas un inhibiteur de l'OATP1B3, du transporteur 2 de cations organiques (OCT2), de la protéine 1 d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1) ou de la protéine MATE2-K.

### Études cliniques :

Inhibiteur des polypeptides OATP1B1 et 1B3 : Une dose orale unique de 600 mg de cyclosporine (inhibiteur de l'OATP1B1 et 1B3), administrée conjointement avec 100 mg de brincidofovir, a augmenté les valeurs moyennes d' $AUC_{0-\infty}$  et de  $C_{\max}$  du brincidofovir de 474 % et de 369 %, respectivement.

Substrats du CYP : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du midazolam (substrat sensible du CYP3A) lorsqu'il était administré en concomitance avec TEMBEXA.

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp) : Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'étéxilate de dabigatran (substrat de la P-gp) n'a été observée lors de l'administration concomitante de TEMBEXA.

## **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune étude n'a été menée avec TEMBEXA pour évaluer les interactions médicament-comportement, y compris les effets de TEMBEXA sur la consommation d'alcool, l'activité sexuelle ou le tabagisme.

## **9.4 Interactions médicament-médicament**

### Effet d'autres médicaments sur TEMBEXA

L'utilisation concomitante de TEMBEXA avec des inhibiteurs de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (clarithromycine, cyclosporine, érythromycine, gemfibrozil, inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine [VIH] et du virus de l'hépatite C [VHC], rifampicine [dose unique]) augmente l'aire sous la courbe (ASC) et la  $C_{\max}$  du brincidofovir, ce qui peut augmenter la survenue d'effets indésirables associés à TEMBEXA [voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

Dans la mesure du possible, envisagez d'autres médicaments qui ne sont pas des inhibiteurs de l'OATP1B1 ni de l'OATP1B3. Si une utilisation concomitante avec TEMBEXA est nécessaire, augmenter la surveillance des effets indésirables associés à TEMBEXA (hausses des transaminases et de la bilirubine, diarrhée ou autres effets gastro-intestinaux indésirables) et reporter l'administration des inhibiteurs de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 d'au moins trois heures après l'administration de TEMBEXA.

La prudence est de mise lors de l'administration de TEMBEXA à des patients utilisant des inhibiteurs fonctionnels de la sphingomyélinase acide (FIASMA). In vitro, une diminution de l'activité de l'ASM par

les FIASMA était associée à une diminution de la formation de cidofovir et de diphosphate de cidofovir; la pertinence clinique de ce résultat est inconnue. Chez les patients qui ont utilisé des FIASMA en concomitance avec des inhibiteurs de l'OATP1B1 (p. ex., la cyclosporine), on a observé une augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  du brincidofovir [voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Dans une étude sur l'effet alimentaire, après l'administration d'une dose de 200 mg de comprimés de 100 mg de brincidofovir à faible teneur en gras et en calories, on a observé une diminution de 26 %, 31 % et 32 % de l'ASC<sub>T</sub>, de l'ASC<sub>I</sub> et de la C<sub>max</sub>, respectivement, comparativement à l'administration à jeun. On a observé une diminution de 33 %, 45 % et 50 % de l'ASC<sub>T</sub>, de l'ASC<sub>I</sub> et de la C<sub>max</sub>, respectivement, lorsqu'une dose de 200 mg de brincidofovir en comprimés de 100 mg (UPM) a été administrée dans des conditions modérées de gras et de calories, comparativement à l'administration à jeun. Aucun changement cliniquement significatif des concentrations intracellulaires de diphosphate de cidofovir n'a été observé. L'effet des aliments sur la suspension orale de TEMBEXA n'a pas été étudié.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux analyses de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le brincidofovir est un conjugué lipidique du cidofovir, un analogue de nucléotides acyclique du désoxycytidine monophosphate. Le conjugué lipidique est conçu pour imiter un lipide naturel, la lysophosphatidylcholine, et ainsi utiliser des voies d'absorption des lipides endogènes. Une fois à l'intérieur des cellules, la liaison ester gras du brincidofovir est coupée pour libérer le cidofovir, lequel est ensuite phosphorylé pour produire l'antiviral actif, le diphosphate de cidofovir. Selon des études biochimiques et mécanistiques utilisant l'ADN polymérase E9L du virus de la vaccine recombinant, le diphosphate de cidofovir inhibe sélectivement la synthèse d'ADN viral médiée par l'ADN polymérase de l'orthopoxvirus. L'intégration du cidofovir dans la chaîne d'ADN viral en croissance entraîne des réductions du taux de synthèse d'ADN viral [voir la section 15, MICROBIOLOGIE].

## 10.2 Pharmacodynamie

### Électrophysiologie cardiaque

TEMBEXA n'allonge pas l'intervalle QT à l'exposition thérapeutique anticipée.

## 10.3 Pharmacocinétique

Le brincidofovir est un promédicament qui subit une transformation intracellulaire en cidofovir, lequel est ensuite phosphorylé en diphosphate de cidofovir, la fraction antivirale active, après administration orale. Les expositions plasmatiques au brincidofovir ne s'accumulent pas après des doses répétées. Le métabolite, soit le diphosphate de cidofovir, atteint sa concentration maximale 47 heures (de 23 à 311 heures) après l'administration de la dose recommandée, avec une demi-vie moyenne (% du CV) de 113 heures (34,2 %). Les propriétés pharmacocinétiques du brincidofovir après l'administration sont

présentées dans le tableau 5. Les paramètres pharmacocinétiques du brincidofovir et du diphosphate de cidofovir après l'administration de TEMBEXA à la dose recommandée sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques du brincidofovir<sup>a</sup>**

<b>Absorption</b>		
Biodisponibilité	Suspension orale	16,8 %
	Comprimé	13,4 %
$T_{max}$ <sup>b</sup>	3 heures (de 2 à 8 heures)	
<b>Distribution</b>		
% lié aux protéines plasmatiques humaines	> 99,9 %	
Rapport sang/plasma (médicament ou produits liés au médicament) <sup>d</sup>	De 0,48 à 0,61	
Volume de distribution apparent, L	1 230	
<b>Élimination</b>		
Clairance apparente, L/h	44,1	
Demi-vie moyenne terminale ( $t_{1/2}$ ), h	19,3	
<b>Métabolisme</b>		
Voies métaboliques <sup>d</sup>	Hydrolyse, CYP4F2	
Métabolites	Cidofovir et diphosphate de cidofovir (actif)	
<b>Excrétion</b>		
% de la dose excrétée dans l'urine <sup>c</sup>	51 %, sous forme de métabolites	
% de la dose excrétée dans les selles <sup>c</sup>	40 %, sous forme de métabolites	

- a. Adultes en bonne santé.
- b. Administré à jeun.
- c. Après l'administration de brincidofovir radiomarqué.
- d. La sphingomyélinase acide est une enzyme associée à l'hydrolyse du brincidofovir.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques du brincidofovir et du diphosphate de cidofovir à dose unique<sup>a</sup>**

<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>Moyenne géométrique (% de CV)</b>	
	<b>Brincidofovir</b>	<b>Diphosphate de cidofovir</b>
$C_{max}$	480 ng/mL (70 %)	9,7 pg/ $10^6$ cellules (75 %)
ASC $_{tau}$	3 400 ng·h/mL (58 %)	1 200 pg·h/ $10^6$ cellules (75 %)

ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps;  $C_{max}$  = concentration maximale; CV = coefficient de variation.

- a. Adultes en bonne santé.

Le brincidofovir est métabolisé par hydrolyse de la liaison phosphoester pour former le cidofovir. Le cidofovir est ensuite phosphorylé pour former le diphosphate de cidofovir. Le brincidofovir est également carboxylé au niveau du carbone terminal par le cytochrome P450 (CYP) 4F2, suivi par des oxydations médiées par le CYP et de multiples cycles de bêta-oxydation d'acide gras. Les principaux métabolites inactifs formés par ces voies sont le CMX103 (ester 3-hydroxypropyle du cidofovir) et le CMX064 (ester de l'acide 4-[3-propoxy]butanoïque du cidofovir).

L'inhibition génétique et chimique de l'activité de l'enzyme sphingomyélinase acide dans de multiples lignées cellulaires humaines a entraîné des concentrations substantiellement inférieures de cidofovir et de diphosphate de cidofovir (le médicament actif), comparativement aux témoins avec une activité fonctionnelle de l'enzyme acide sphingomyélinase. Les résultats montrent que la sphingomyélinase acide joue un rôle majeur dans l'hydrolyse du brincidofovir en cidofovir dans ces lignées cellulaires.

Selon des données in vitro, une carence en sphingomyélinase acide peut réduire la capacité à convertir le brincidofovir en cidofovir et en diphosphate de cidofovir; toutefois, la pertinence clinique de ce résultat est inconnue.

### **Comparaison des données pharmacocinétiques animales et humaines pour soutenir une sélection efficace de la dose humaine**

Étant donné que l'efficacité de TEMBEXA contre le virus de la variole ne peut pas être testée chez l'humain pour des raisons éthiques, une comparaison des expositions au brincidofovir et au diphosphate de cidofovir obtenues chez les sujets humains à celles observées dans des modèles animaux d'infection par orthopoxvirus (lapins infectés par le virus de la variole du lapin et souris infectées par le virus de l'ectromélie) dans les études d'efficacité était nécessaire pour soutenir la dose et le schéma de 200 mg une fois par semaine pour 2 doses pour le traitement de la variole chez les adultes. Les humains atteignent des expositions systémiques ( $ASC$  et  $C_{max}$ ) plus importantes au brincidofovir et supérieures ou égales aux concentrations intracellulaires de diphosphate de cidofovir après une dose de 200 mg une fois par semaine par rapport à l'exposition thérapeutique chez les modèles animaux [voir la section 14, ESSAIS CLINIQUES].

### **Populations et états pathologiques particuliers**

Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée pour les paramètres pharmacocinétiques de TEMBEXA en fonction de l'âge, du sexe, de la race, d'une activité réduite de l'enzyme CYP4F2, d'une insuffisance rénale, notamment l'insuffisance rénale terminale, avec ou sans dialyse (en fonction du débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]), ou d'une insuffisance hépatique (classes B et C du score Child-Pugh).

#### Enfants

La pharmacocinétique de TEMBEXA après l'administration d'une suspension orale a été évaluée chez des enfants atteints de maladies virales autres que par l'orthopoxvirus ( $n = 218$ , 4 mois à 18 ans). La simulation pharmacocinétique a servi à déterminer les schémas posologiques qui devraient fournir aux enfants des expositions comparables à celles observées chez les adultes recevant des comprimés de 200 mg de TEMBEXA. Compte tenu des effets possibles de l'immaturité physiologique sur la pharmacocinétique de TEMBEXA, et parce que l'innocuité n'a pas été établie chez les nouveau-nés recevant la dose de 6 mg/kg, la prudence est de mise pour l'utilisation de TEMBEXA chez cette population. Il est recommandé de surveiller les événements indésirables, en particulier les hausses de la bilirubine.

#### Insuffisance hépatique

Comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale, l'exposition ( $ASC_{inf}$ ) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave était 30 % plus élevée que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale après une dose unique de 200 mg de brincidofovir.

#### Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de brincidofovir, aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée quant à l'exposition des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. Les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (préhémodialyse) avaient une exposition 1,6 fois plus élevée ( $ASC_{dern.}$ ) que les sujets dont la fonction rénale était normale. L'exposition au cidofovir a augmenté considérablement en présence d'insuffisance rénale grave et d'IRT. Les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ont présenté une augmentation d'environ 5 fois de

la C<sub>max</sub> et d'environ 12 fois de l'ASC. Les sujets atteints d'IRT ont vu leur C<sub>max</sub> multipliée par 10 et leur ASC<sub>dern.</sub> multipliée par 25 comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

### Comprimés de TEMBEXA :

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C)

### Suspension orale de TEMBEXA :

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Ne pas congeler.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

### Comprimés de TEMBEXA :

Il ne faut pas diviser, casser ni écraser les comprimés de TEMBEXA. Éviter tout contact direct avec des comprimés cassés ou écrasés. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement à l'eau et au savon, puis rincer les yeux abondamment avec de l'eau.

### Suspension orale de TEMBEXA :

Éviter tout contact direct avec la suspension orale de TEMBEXA. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement à l'eau et au savon, puis rincer les yeux abondamment avec de l'eau.

## PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

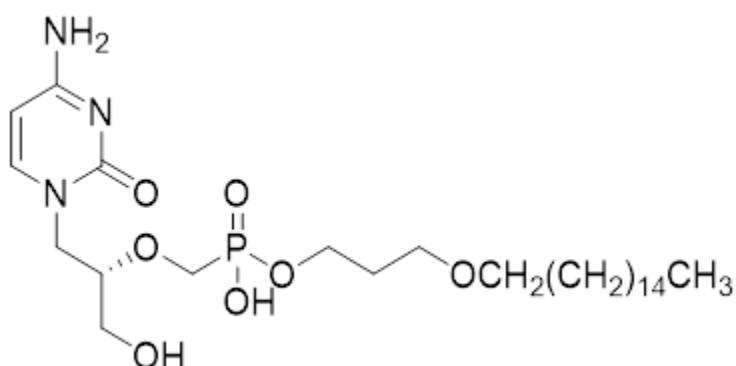
Nom propre/commun : brincidofovir

Nom chimique : le nom chimique complet est : acide phosphonique, *P*-{[(1*S*)-2-(4-amino-2-oxo-1(*H*)-pyrimidinyl)-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl}-, mono[3-(hexadécyloxy)propyl] ester.

Formule moléculaire : C<sub>27</sub>H<sub>52</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P

Masse moléculaire : 561,70

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le brincidofovir est une poudre cristalline de couleur blanche ou blanchâtre sous forme d'acide libre polymorphe (forme II) et pratiquement insoluble dans l'eau.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE NOUVEAU MÉDICAMENT POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS DU TRAITEMENT DE LA VARIOLE CHEZ LES ADULTES ET CHEZ LES ENFANTS EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

#### 14.1 Essai par indication

##### Traitement de la variole

L'efficacité de TEMBEXA pour le traitement de la variole n'a pas été établie chez l'humain, car il est impossible de mener des essais sur le terrain adéquats et bien contrôlés, et l'induction de la variole chez l'humain pour étudier l'efficacité d'un médicament est contraire à l'éthique. Par conséquent, l'efficacité de TEMBEXA pour le traitement de la variole a été établie en se basant sur les résultats d'études de l'efficacité adéquates et bien contrôlées menées chez des souris et des lapins infectés par des orthopoxvirus autres que la variole, ce qui a provoqué des maladies graves et la mortalité chez les animaux immunocompétents utilisés pour ces études. Les taux de survie observés dans les études menées chez des animaux pourraient ne pas être prédictifs des taux de survie en pratique clinique.

##### Conception de l'étude

Des études de l'efficacité ont été menées dans le modèle d'infection par la variole du lapin (lapins blancs néo-zélandais infectés par le virus de la variole du lapin, souche Utrecht) et le modèle d'infection par la variole de la souris (souris BALB/c infectées par le virus de l'ectromélie, souche Moscou).

Dans l'étude sur la variole du lapin, des lapins ont été inoculés de manière mortelle par voie intradermique avec 600 unités formant des plaques du virus de la variole du lapin, souche Utrecht; le brincidofovir a été administré par voie orale selon un schéma de 20/5/5 mg/kg (toutes les 48 heures pour 3 doses), suivi d'un traitement par le brincidofovir instauré 3, 4, 5 ou 6 jours après l'inoculation. Le moment de l'administration du brincidofovir a été choisi pour évaluer l'efficacité du traitement après l'apparition des signes cliniques de la maladie, en particulier de la fièvre chez les lapins. Les signes cliniques de la maladie étaient évidents chez certains animaux au jour 3 après l'inoculation, mais ils étaient évidents chez tous les animaux au jour 4 après l'inoculation.

Dans l'étude sur la variole de la souris, les souris ont été inoculés de manière mortelle par voie intranasale avec 200 unités formant des plaques du virus de l'ectromélie, souche Moscou; le brincidofovir a été administré par voie orale (toutes les 48 heures pour 3 doses) avec un schéma de traitement de 20/5/5 mg/kg instauré 4, 5, 6 ou 7 jours après l'inoculation, ou un schéma de 10/5/5 mg/kg instauré 4, 5 ou 6 jours après l'inoculation. Tous les animaux présentaient une virémie détectable quatre jours après l'inoculation. Dans le modèle de la variole de la souris, aucun signe de maladie évident sur le plan clinique n'a pu être identifié comme déclencheur pour instaurer le traitement.

## 14.2 Résultats des études

Le traitement par le brincidofovir a entraîné une amélioration statistiquement significative de la survie par rapport au placebo, sauf lorsque le schéma à 10/5/5 mg/kg a été instauré à partir du jour 6 après l'inoculation dans l'étude sur la variole de la souris (tableau 7).

**Tableau 7 : Taux de survie selon les études de traitement par le brincidofovir dans les modèles de variole du lapin et de la souris**

Modèle animal Schéma posologique	Jour d'instauration du traitement	% de survie (nombre de survivants/n)		Différence de taux de survie (IC à 95 %) <sup>a</sup>	valeur p <sup>b</sup>
		Placebo	Brincidofovir		
<b>Variole du lapin<sup>c</sup></b>					
20/5/5 mg/kg	Jour 3	29 % (8/28)	100 % (29/29)	71 % (51 %, 87 %)	< 0,0001
	Jour 4		90 % (26/29)	61 % (36 %, 79 %)	< 0,0001
	Jour 5		69 % (20/29)	40 % (12 %, 63 %)	0,0014
	Jour 6		69 % (20/29)	40 % (12 %, 63 %)	0,0014
<b>Variole de la souris<sup>d</sup></b>					
10/5/5 mg/kg	Jour 4	13 % (4/32)	78 % (25/32)	66 % (44 %, 82 %)	< 0,0001
	Jour 5		66 % (21/32)	53 % (29 %, 72 %)	< 0,0001
	Jour 6		34 % (11/32)	22 % (1 %, 43 %)	0,0233 <sup>e</sup>
20/5/5 mg/kg	Jour 4	13 % (4/32)	84 % (27/32)	72 % (50 %, 87 %)	< 0,0001
	Jour 5		75 % (24/32)	63 % (40 %, 79 %)	< 0,0001
	Jour 6		47 % (15/32)	34 % (11 %, 55 %)	0,0014
	Jour 7		38 % (12/32)	25 % (3 %, 46 %)	0,0118

- a. Le pourcentage de survie des animaux traités par le brincidofovir moins le pourcentage de survie des animaux ayant reçu le placebo. Les intervalles de confiance exacts sont indiqués.
- b. La valeur *p* provient du test de Boschloo unilatéral par rapport au placebo.
- c. 20/5/5 mg/kg (dose pleinement efficace dans le modèle de la variole du lapin).
- d. 10/5/5 mg/kg (dose pleinement efficace dans le modèle de la variole de la souris).
- e. La valeur *p* n'est pas significative à l'alpha unilatéral de 0,0125.

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité dans les cultures cellulaires

La concentration efficace médiane de 50 % (CE<sub>50</sub>) du brincidofovir contre le virus de la variole était de 0,11 µM (intervalle de 0,05 à 0,21 µM) sur 5 souches de virus de la variole choisies pour représenter 5 génotypes distincts d'ADN polymérase du virus de la variole.

### Résistance

Il n'existe aucun cas connu d'orthopoxvirus résistant au brincidofovir d'origine naturelle, bien qu'une résistance au brincidofovir puisse se développer en raison d'une sélection induite par le médicament. Des études en culture cellulaire ont montré que certaines substitutions d'acides aminés dans la protéine cible de l'ADN polymérase virale peuvent entraîner des réductions de l'activité antivirale du brincidofovir. La possibilité d'une résistance au brincidofovir doit être envisagée chez les patients qui ne répondent pas au traitement ou qui présentent une récidive de la maladie après une période de réponse initiale.

## Résistance croisée

Une résistance croisée entre le brincidofovir et le técovirimat ne devrait pas se produire en raison de leurs mécanismes d'action distincts. Lorsqu'ils ont fait l'objet d'essais, les isolats d'orthopoxvirus résistants au técovirimat n'ont pas été résistants au brincidofovir ou au cidofovir, ou aux deux, et vice versa.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicité générale :**

Toxicité gastro-intestinale : Dans le cadre d'études portant sur l'administration d'une dose unique chez des rats et d'études portant sur la posologie quotidienne répétée (14 jours) chez des souris et des singes, le brincidofovir administré par voie orale a entraîné une gastropathie, une entérite ou une entéropathie, dont l'ampleur était proportionnelle à la dose. Chez les animaux survivants, cela était caractérisé par la production réversible de selles absentes/liquides/molles, une déshydratation, une diminution du poids corporel et une diminution de la consommation alimentaire.

Les doses de brincidofovir qui ont induit une toxicité gastro-intestinale ont entraîné une exposition générale au brincidofovir qui était équivalente ou inférieure à l'exposition générale clinique prévue. L'administration orale de brincidofovir deux fois par semaine chez les singes et les rats, afin de refléter l'utilisation clinique prévue, a atténué la toxicité gastro-intestinale, de sorte que l'incidence se limitait à de petites réductions réversibles du poids corporel ou de l'apport alimentaire, et à quelques cas sporadiques de production réversible de selles molles. L'administration intraveineuse de brincidofovir chez des rats a augmenté l'exposition systémique et était associée à la nécrose de cellules épithéliales isolées de la crypte intestinale.

Toxicité hépatique et rénale : L'administration d'une dose unique de brincidofovir à 300 mg/kg par gavage oral a entraîné une augmentation de 2 à 4 fois de la concentration sanguine de l'ALAT et de la phosphatase alcaline. En outre, les singes auxquels on a administré du brincidofovir par gavage oral, soit une fois par jour pendant 14 jours (4 mg/kg), soit deux fois par semaine pendant 39 semaines (4 à 15 mg/kg), ont présenté des concentrations sanguines d'ALAT et d'ASAT 2 à 5 fois plus élevées. Une caryomégalie de l'épithélium tubulaire rénal a été observée lorsque le brincidofovir a été administré à des singes deux fois par semaine pendant une période maximale de 39 semaines. Ces observations hépatiques et rénales étaient réversibles après la période d'administration, et n'étaient associées à aucune autre anomalie tissulaire.

### **Cancérogénicité :**

Des masses palpables sont survenues à une fréquence élevée chez le rat après une administration bihebdomadaire pendant 13 semaines de  $\geq 1$  mg/kg brincidofovir à des expositions systémiques inférieures à l'exposition humaine prévue selon la dose recommandée de TEMBEXA. Ces masses ont été observées chez le rat après des études sur l'administration à long terme (de 13 semaines et de 26 semaines) et ont été diagnostiquées comme étant des adénocarcinomes mammaires, des carcinomes squameux, de la glande de Zymbal, de l'utérus et de l'intestin grêle ainsi que des hémangiosarcomes dans les ganglions lymphatiques mésentériques et médiastinaux, le foie et la cavité abdominale. Aucune tumeur n'est survenue chez les rats après 9 doses intraveineuses administrées deux fois par semaine, bien que les rats n'aient été suivis que pendant 14 jours après la dernière administration. En fonction de ces données et de l'incertitude de transposer les résultats non cliniques en évaluation du risque clinique, le brincidofovir est considéré comme cancérogène possible pour les humains.

### **Génotoxicité :**

Le brincidofovir a donné des résultats négatifs lors des tests de mutagénicité bactérienne (test d'Ames) et à un test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Le brincidofovir a donné un résultat positif à un test *in vitro* pour l'augmentation des aberrations chromosomiques structurelles en l'absence d'activation métabolique.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Dans les études sur l'administration à long terme de brincidofovir par voie orale, des effets testiculaires ont été observés tant chez le rat que chez le singe. Des singes ayant reçu des doses de brincidofovir  $\geq 5$  mg/kg deux fois par semaine par gavage oral pendant neuf mois ont présenté une atrophie des tubes séminifères et une hypospermie dans les épидidymes. Selon l'analyse des spermatozoïdes et l'histopathologie, ces résultats ont démontré une tendance vers la guérison après une période de 6 mois suivant l'administration de la dose, bien que les observations à la période suivant l'administration de la dose n'aient pas été cohérentes dans tous les groupes de l'étude, et limitées par la petite taille de l'échantillon. Les rats auxquels du brincidofovir  $\geq 15$  mg/kg a été administré par gavage oral deux fois par semaine pendant 13 semaines ont présenté une diminution du poids des testicules, une déplétion de la spermatogenèse et une hypospermie. Contrairement à ce qui s'est passé chez le singe, aucune tendance à la récupération n'a été mise en évidence dans les études menées chez le rat, qui prévoyaient une période de 12 ou 26 semaines après l'administration de la dose. Des études sur la reproduction ont montré que ces effets du brincidofovir étaient suffisants pour rendre stériles des rats traités deux fois par semaine par gavage oral pendant plus de 13 semaines.

Les expositions au brincidofovir chez le singe et le rat étaient inférieures aux expositions observées chez les humains ayant reçu 200 mg de TEMBEXA. Les études menées sur le brincidofovir intraveineux pour atteindre des expositions pertinentes sur le plan clinique ont montré une réduction du poids des testicules et de l'épididyme, une déplétion des cellules germinales et une apoptose épithéliale des tubes séminifères chez les rats recevant des doses deux fois par semaine pendant 1 à 4 semaines, qui n'étaient pas réversibles pendant la période de récupération de 2 à 6 semaines. La toxicité testiculaire était moins prononcée chez les rats observés 15 semaines après l'administration intraveineuse une fois par semaine pendant 3 semaines avec une légère atrophie des tubes testiculaires et une déplétion des cellules germinales limitées à une minorité de tubes séminifères.

Le brincidofovir s'est révélé tératogène lorsqu'il était administré à des rates et des lapines gravides une fois par jour à raison de 4,5 mg/kg/jour. De plus, dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, l'administration du brincidofovir une fois par jour commençant 15 jours avant la cohabitation, pendant la cohabitation et se poursuivant jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de gestation a entraîné une diminution de la viabilité embryonnaire et de la taille de la portée à 0,25 mg/kg/jour, une dose qui n'a pas causé de toxicité maternelle. L'administration de brincidofovir à des rates gravides a entraîné une exposition *in utero* considérable du métabolite cidofovir, et on a observé des effets toxiques sur la reproduction à l'âge adulte chez des rats nées de femelles ayant reçu du brincidofovir, notamment des anomalies testiculaires chez les mâles et une réduction de la taille des portées chez les femelles.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr<sup>r</sup>TEMBEXA®

**Comprimés de brincidofovir**

**Suspension orale de brincidofovir**

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

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE NOUVEAU MÉDICAMENT POUR USAGE EXCEPTIONNEL AUX FINS DU TRAITEMENT DE LA VARIOLE CHEZ LES ADULTES ET CHEZ LES ENFANTS EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

### Mises en garde et précautions importantes

Une augmentation du nombre de décès a été observée lorsque TEMBEXA a été étudié chez des patients traités pendant des périodes prolongées.

**Consultez la section « Autres mises en garde que vous devez connaître » pour obtenir de plus amples renseignements.**

### Pour quoi TEMBEXA est-il utilisé?

TEMBEXA est utilisé pour traiter la variole chez les adultes, les enfants et les nourrissons.

### Limites d'utilisation :

Tembexa n'est pas approuvé pour le traitement de maladies autres que la variole.

### Comment TEMBEXA agit-il?

La variole est causée par un type de virus appelé virus de la variole. TEMBEXA est un antiviral qui agit contre le virus de la variole. Il empêche le virus de se répliquer.

### Quels sont les ingrédients dans TEMBEXA?

#### Comprimé :

Ingrédient médicinal : brincidofovir

Ingrédients non médicinaux : Alcool polyvinyle, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, eau purifiée, FD&C bleu n° 1/bleu brillant FCF sous forme de laque d'aluminium, FD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sous forme de laque d'aluminium, mannitol, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

**Suspension orale :**

Ingédient médicinal : brincidofovir

Ingédients non médicinaux : acide citrique anhydre, arôme citron-lime, benzoate de sodium, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, citrate trisodique anhydre, eau purifiée, émulsion de siméthicone à 30 %, gomme de xanthane et sucralose.

**TEMBEZA est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 100 mg

Suspension orale : 10 mg/mL

**Ne prenez pas TEMBEZA si :**

- Vous êtes allergique au brincidofovir.
- Vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients de TEMBEZA ou à un composant du contenant.

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

- vous êtes immunodéprimé, ce qui signifie que vous avez des problèmes de système immunitaire.
- vous souffrez de troubles rénaux.
- vous avez récemment reçu ou prévoyez recevoir un vaccin contre la variole.

**Autres mises en garde à connaître :**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre TEMBEZA.

**Risque accru de décès en cas d'utilisation prolongée :**

Une augmentation du nombre de décès a été observée lorsque TEMBEZA a été étudié chez des patients atteints d'une autre maladie. Ces patients ont été traités pendant des périodes prolongées. Un risque accru de décès est possible si TEMBEZA est utilisé au-delà des deux doses recommandées. Par conséquent, TEMBEZA ne doit être utilisé que selon les recommandations, avec une dose le jour 1, et une dose le jour 8.

**Analyses de la fonction hépatique et anomalies :**

Votre professionnel de la santé doit effectuer des analyses sanguines pour vérifier votre foie avant de commencer à prendre TEMBEZA, et pendant que vous le prenez. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez tout symptôme de troubles hépatiques. Ceux-ci comprennent notamment : douleur à l'estomac, douleur ou enflure dans le haut de l'estomac au côté droit, urine foncée, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, symptômes pseudogrippaux, gonflement du ventre, nausées, vomissements, vomissements de sang, très grande fatigue, confusion, résultats anormaux aux analyses de sang pour le foie fournis par votre médecin.

**Femmes – Prévention de la grossesse :**

Avant de prendre TEMBEZA, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. TEMBEZA peut nuire à l'enfant à naître. Avisez votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant que vous prenez TEMBEZA.

Votre professionnel de la santé vérifiera si vous êtes enceinte avant de commencer à prendre TEMBEZA.

Votre professionnel de la santé pourrait choisir de vous prescrire un autre médicament pour traiter la variole si vous êtes enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez TEMBEXA et pendant 2 mois après avoir cessé de le prendre. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements sur les méthodes de contraception efficaces.

***Hommes – Prévention de la grossesse chez la partenaire et fertilité :***

TEMBEXA peut nuire aux spermatozoïdes. Si vous êtes sexuellement actif avec une femme, vous devez utiliser un condom pendant que vous prenez TEMBEXA et pendant 4 mois après avoir cessé de le prendre. TEMBEXA peut également affecter la fertilité et la capacité à concevoir des enfants. Cet effet pourrait ne pas être réversible.

***Allaitement :***

Informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous ne devez pas allaiter si vous êtes atteinte de la variole. En effet, vous risquez de transmettre le virus de la variole à votre nourrisson par le biais du lait maternel. Avant de prendre TEMBEXA, discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre nourrisson pendant que vous prenez TEMBEXA.

**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 alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TEMBEXA**

- Le cidofovir, utilisé pour traiter les infections oculaires.
- Des médicaments appelés inhibiteurs de la protéase, utilisés pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C (VHC).
- La clarithromycine, l'érythromycine et la rifampine, des antibiotiques servant à traiter les infections.
- Le gemfibrozil, utilisé pour traiter les maladies cardiaques.
- La cyclosporine, utilisée pour traiter le rejet d'organe chez les patients ayant reçu une greffe.

**Comment prendre TEMBEXA :**

- Prenez toujours TEMBEXA exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé.
- En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Prenez TEMBEXA une fois par semaine pour deux doses au total (aux jours 1 et 8).
- Prenez les comprimés TEMBEXA à jeun ou avec un repas faible en gras et en calories (environ 300 calories, dont environ 5 % de calories provenant de matières grasses). Discutez avec votre professionnel de la santé d'exemples d'aliments que vous pouvez manger pour un repas faible en gras.
- Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Ne pas les écraser, les briser ni les diviser.
- Prenez la suspension orale de TEMBEXA à jeun.
- Bien agiter le flacon de suspension orale avant chaque utilisation. Utilisez une seringue doseuse pour bien mesurer votre dose. Demandez à votre pharmacien une seringue doseuse si vous n'en avez pas. Ne prenez que la quantité qui vous est prescrite. Jetez toute portion inutilisée après la prise des deux doses prescrites.

- **Pour les personnes incapables d'avaler :** il est possible d'administrer la suspension orale de TEMBEXA par sonde nasogastrique ou sonde de gastrostomie aux personnes incapables d'avaler. Suivez les instructions suivantes :
  - Aspirez la dose prescrite de suspension orale de TEMBEXA à l'aide d'une seringue graduée en « mL », et munie d'un embout de cathéter.
  - Administrez la dose par la sonde nasogastrique ou la sonde de gastrostomie.
  - Remplissez la seringue munie d'un embout de cathéter avec 3 mL d'eau, puis agitez la seringue. Administrez le contenu de la seringue par la sonde nasogastrique ou la sonde de gastrostomie.
  - Rincez le tout à l'eau avant et après l'administration.
- Vous devrez être suivi par votre professionnel de la santé tout au long du traitement par TEMBEXA.
- Si vous touchez le produit TEMBEXA, lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon. Si vous recevez du produit TEMBEXA dans les yeux, rincez-les bien avec de l'eau.

#### **Dose habituelle :**

La dose habituelle de TEMBEXA dépend de votre poids et de votre capacité à avaler des comprimés. Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité de TEMBEXA à prendre.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TEMBEXA, 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 :**

En cas d'oubli de la deuxième et dernière dose de TEMBEXA, la prendre dès que possible.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEMBEXA?**

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

- Nausées
- Diarrhée
- Vomissements
- Diminution de l'appétit
- Éruption cutanée

Effets secondaires graves de TEMBEXA et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cesser de prendre le médicament et obtenir de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Courant			

<b>Diarrhée grave</b> : au moins quatre selles molles ou liquides par jour.		X	S.O.
<b>Peu courant</b>			
<b>Problèmes de foie</b> : douleur à l'estomac, douleur ou enflure dans le haut de l'estomac au côté droit, urine foncée, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, symptômes pseudogrippaux, gonflement du ventre, nausées, vomissements, vomissements de sang, très grande fatigue, confusion, résultats anormaux aux analyses de sang pour le foie fournis par votre médecin		X	S.O.

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.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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

#### Entreposage :

- Conserver les comprimés et la suspension orale TEMBEXA à la température ambiante de (15 °C à 30 °C).
- Ne pas congeler pas la suspension orale de TEMBEXA.

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

#### Pour en savoir davantage au sujet de TEMBEXA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>)

<canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en appelant Emergent BioDefense Operations Lansing LLC au 1 877 246-8472.

Ce dépliant a été rédigé par Emergent BioDefense Operations Lansing LLC.  
Dernière révision 11 déc. 2023