

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**TEVA-TENOFOVIR

Comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil

300 mg

Antirétroviral

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 11 octobre 2018

Numéro de contrôle : 219263

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	30
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	32
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	35
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	36
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	36
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	37
ESSAIS CLINIQUES .....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE - VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE) .....	54
TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	56
RÉFÉRENCES .....	59
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>61</b>

# Pr **TEVA-TENOFOVIR**

Comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg

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

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés / 300 mg	AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique, carmin, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

#### **Infection par le VIH-1**

TEVA-TENOFOVIR (fumarate de ténofovir disoproxil) est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux chez les patients âgés de 12 ans et plus.

#### **Hépatite B chronique**

TEVA-TENOFOVIR est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B chez les patients âgés de 18 ans et plus, présentant :

- une maladie hépatique compensée, accompagnée de signes de réplication virale active, d'une élévation des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALT) ou de signes de fibrose (d'après une biopsie du foie ou une intervention non effractive);
- des signes d'une infection par le virus de l'hépatite B résistant à la lamivudine; ou
- une maladie hépatique décompensée.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Le nombre de sujets de plus de 65 ans ayant participé aux études cliniques sur le fumarate de ténofovir disoproxil n'était pas suffisamment élevé pour que l'on puisse déterminer si ceux-ci réagissent au médicament de manière différente des sujets plus jeunes.

#### **Enfants (12 à < 18 ans)**

Les données provenant d'une étude à répartition aléatoire, dans laquelle du fumarate de ténofovir disoproxil a été administré à des sujets atteints du VIH ayant déjà reçu un traitement, corroborent l'innocuité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les adolescents (12 ans à moins de

18 ans). Dans le cadre de cette étude, le profil pharmacocinétique du fumarate de ténofovir disoproxil était semblable à celui qui a été déterminé comme étant sûr et efficace dans une population adulte.

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

## CONTRE-INDICATIONS

TEVA-TENOFOVIR (fumarate de ténofovir disoproxil) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses ingrédients. Pour connaître la liste complète des ingrédients, reportez-vous à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalés par suite de l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris TEVA-TENOFOVIR, seul ou en association avec d'autres antirétroviraux (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

- **Exacerbation de l'hépatite B après le traitement**

Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite B ont été signalés à la suite de l'interruption d'un traitement contre l'hépatite B, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, chez des patients infectés par le VHB. La fonction hépatique des patients ayant interrompu un traitement contre l'hépatite B, y compris TEVA-TENOFOVIR, doit donc faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois. S'il y a lieu, il pourrait être justifié de reprendre le traitement contre l'hépatite B (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

- **Néphrotoxicité**

Des cas de néphropathie, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été associés à l'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil en pratique clinique (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

## Généralités

Pour des renseignements sur l'effet de médicaments coadministrés, consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Des études cliniques menées chez des patients infectés par le VIH ont montré que certains traitements contenant seulement trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont généralement moins efficaces que les trithérapies contenant deux INTI en association avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase du VIH-1. Plus particulièrement, un échec virologique précoce et un taux élevé de mutations de résistance ont été signalés. Par conséquent, il est conseillé d'utiliser la trithérapie nucléosidique avec prudence. Il convient de suivre de près les patients recevant un schéma thérapeutique à seulement trois inhibiteurs nucléosidiques et d'envisager une modification de traitement.

TEVA-TENOFOVIR ne doit pas être utilisé en association avec :

- des produits qui contiennent du fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA<sup>®</sup> (éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil), COMPLERA<sup>®</sup> (emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil), STRIBILD<sup>®</sup> (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) ou TRUVADA<sup>®</sup> (emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil).
- des produits qui contiennent du ténofovir alafénamide (DESCOVY<sup>®</sup> (emtricitabine /ténofovir alafénamide ou GENVOYA<sup>®</sup> (elvitégravir/ ténofovir alafénamide (sous forme de hémifumarate)/emtricitabine/ cobicistat), ODEFSEY<sup>MC</sup> (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide) ou VEMLIDY<sup>MC</sup> (ténofovir alafénamide)).
- Adéfovir dipivoxil (HEPSERA<sup>®</sup>).

### Effets sur les os

Lors de l'étude 903 de 144 semaines menée chez des patients infectés par le VIH et traités par du fumarate de ténofovir disoproxil, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire et de la hanche a été observée par rapport aux valeurs initiales dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil et le groupe sous stavudine. De plus, on a constaté une diminution de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire significativement plus élevée dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe stavudine. Des fractures d'importance clinique ont été signalées dans les deux groupes de traitement. Une augmentation importante des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline sérique spécifique des os, ostéocalcine sérique, télopeptide C sérique et télopeptide N urinaire) a été constatée, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. Sauf en ce qui a trait à la phosphatase alcaline sérique spécifique des os, les variations se sont maintenues à l'intérieur de la plage de valeurs de référence (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Infection par le VIH-1, Étude 903**). Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des adolescents atteints du VIH-1 (étude 321), les effets sur les os étaient semblables à ceux observés chez les sujets adultes. Dans des conditions normales, la DMO augmente rapidement chez les adolescents. Dans cette étude, la vitesse moyenne de la croissance osseuse était plus faible dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. Six adolescents traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et un adolescent ayant reçu le placebo ont présenté une perte importante de DMO dans la colonne lombaire (> 4 %) après 48 semaines. Chez les 28 sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les scores Z ont diminué de -0,341 pour la colonne lombaire et de -0,458 pour le corps entier. La croissance du squelette (hauteur) ne semble pas avoir été affectée. Les marqueurs du renouvellement osseux chez les adolescents traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont augmenté le renouvellement osseux, ce qui est compatible avec les observations faites chez les adultes. On ne connaît pas les effets des variations de la DMO et des marqueurs

biochimiques liées à la prise de fumarate de ténofovir disoproxil sur la santé des os à long terme et sur le risque de fractures.

Des cas d'ostéomalacie (associée à une tubulopathie rénale proximale et contribuant dans de rares cas aux fractures) ont été signalés avec l'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament**).

Une surveillance des os doit être envisagée chez les patients qui ont des antécédents de fracture pathologique ou qui sont exposés à un risque d'ostéopénie, comme les patients co-infectés par le VHB et le VIH ou les *patients* suivant une corticothérapie à long terme. Bien qu'on n'ait pas étudié l'effet d'un apport complémentaire en calcium et en vitamine D, un tel apport peut être bénéfique à tous les patients. En cas d'anomalie osseuse présumée, il convient d'effectuer les examens appropriés.

### **Carcinogénicité, mutagénicité et altération de la fécondité**

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas eu d'effets carcinogènes lors d'une étude à long terme menée chez le rat. Un petit nombre de tumeurs duodénales, jugées comme vraisemblablement liées à la concentration locale élevée du médicament dans le tube digestif, ont été observées lors d'une étude à long terme sur la carcinogénicité du fumarate de ténofovir disoproxil administré par voie orale chez des souris ayant reçu une dose élevée de 600 mg/kg/jour. Le mécanisme à l'origine de la formation des tumeurs chez les souris et la pertinence potentielle de ce phénomène chez l'humain demeurent incertains.

Le fumarate de ténofovir disoproxil s'est montré mutagène lors du test *in vitro* de mutations géniques sur cellules de lymphome de la souris, mais a donné des résultats négatifs lors d'un test de mutations bactériennes *in vitro* (test d'Ames). Lors d'un test *in vivo* sur le micronoyau chez la souris, l'administration orale de doses de fumarate de ténofovir disoproxil allant jusqu'à 2000 mg/kg chez des spécimens mâles a donné des résultats négatifs.

Aucun effet sur la fécondité, l'accouplement ou les premiers stades du développement embryonnaire n'a été observé après l'administration de 600 mg/kg/jour de fumarate de ténofovir disoproxil à des rats mâles pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rats femelles pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation. On a cependant observé une altération du cycle œstral chez les femelles. En fonction de la surface corporelle, l'administration d'une dose de 600 mg/kg/jour équivaut chez le rat à 19 fois la dose utilisée chez l'humain.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Utilisation avec certains traitements contre le VHC**

L'exposition au ténofovir est accrue lorsque le TEVA-TENOFOVIR est administré en association avec le lédirasvir/sofosbuvir, le sofosbuvir/velpatasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir. Les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés chez les patients recevant un régime posologique comprenant le TEVA-TENOFOVIR en concomitance avec le lédirasvir/sofosbuvir, le sofosbuvir/velpatasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, particulièrement chez ceux présentant un risque élevé de dysfonctionnement rénal (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Utilisation avec la didanosine**

Des études pharmacocinétiques ont montré que la coadministration de la didanosine et du ténofovir DF entraîne une élévation de 40 à 60 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la didanosine (voir le tableau XII). Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Une augmentation de la concentration de didanosine de cette envergure pourrait potentialiser les effets indésirables associés à la didanosine, y compris la pancréatite, l'acidose lactique et la neuropathie. De plus, une suppression de la numération des lymphocytes CD4 a été observée chez les patients recevant du ténofovir DF en association avec de la didanosine à une dose de 400 mg par jour (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Lipides et glucose sériques**

Les taux de lipides et de glucose sériques peuvent augmenter pendant le traitement antirétroviral. Le contrôle de la maladie et les changements de style de vie peuvent également être des facteurs contributifs. Il faut tenir compte de la mesure des lipides et du glucose sériques. Les troubles lipidiques et les élévations de la glycémie doivent être gérés de manière cliniquement appropriée.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

#### **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalés par suite de l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris de fumarate de ténofovir disoproxil, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH. La majorité des cas ont été observés chez des femmes. L'obésité et l'emploi prolongé d'analogues nucléosidiques pourraient constituer des facteurs de risque. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des analogues nucléosidiques à tout patient, et plus particulièrement les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'hépatopathie. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. L'administration de TEVA-TENOFOVIR doit être interrompue chez tout patient qui présente des signes cliniques d'acidose lactique ou d'hépatotoxicité grave (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée des transaminases), ou dont les résultats d'analyse de laboratoire suggèrent de telles affections.

#### **Pancréatite**

Des cas de pancréatite ayant été observés lors de traitements d'association comprenant du fumarate de ténofovir disoproxil, il faut se montrer prudent lors de l'administration d'analogues nucléosidiques (y compris TEVA-TENOFOVIR) à des patients qui présentent des antécédents de pancréatite ou des facteurs de risque de pancréatite. En cas de pancréatite présumée, il faut interrompre l'administration du traitement.

#### **Insuffisance hépatique**

Le ténofovir et le ténofovir disoproxil ne sont pas métabolisés par les enzymes hépatiques. On n'observe donc pas de modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients. L'innocuité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies ni expressément étudiées chez les patients atteints d'un trouble hépatique sous-jacent. Le risque d'effets hépatiques graves et potentiellement mortels est plus élevé chez les patients atteints

d'hépatite B ou C chronique qui suivent un traitement antirétroviral. En cas de traitement antiviral concomitant contre l'hépatite B ou C, veuillez consulter également les renseignements pertinents sur ces médicaments.

### **Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement**

L'arrêt du traitement anti-VHB, y compris TEVA-TENOFOVIR, peut être lié à de graves exacerbations aiguës de l'hépatite. La fonction hépatique des patients infectés par le VHB doit donc faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement par TEVA-TENOFOVIR. S'il y a lieu, il pourrait être justifié d'amorcer un traitement contre l'hépatite B. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'exacerbation de l'hépatite consécutive au traitement peut entraîner une décompensation hépatique. Par conséquent, l'interruption du traitement n'est pas recommandée chez ces patients si aucun traitement de rechange n'est administré contre l'hépatite B.

### **Système immunitaire**

#### **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire**

Durant la phase initiale du traitement, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes indolores ou résiduelles (p. ex. infections à *Mycobacterium avium*, cytomégalovirus, *Pneumocystis jirovecii* [PCP] et tuberculose) peut survenir chez certains patients qui répondent au traitement antirétroviral. Le cas échéant, cette réaction peut commander une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite, et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalées à l'occasion d'une reconstitution immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut se produire plusieurs mois après le début du traitement. Par ailleurs, elles peuvent parfois se manifester de manière atypique.

#### **Œdème de Quincke**

Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients prenant du fumarate de ténofovir disoproxil (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament**).

### **Fonction rénale**

#### **Néphrotoxicité**

L'élimination du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale. Des cas de néphropathie, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été associés à l'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui présentaient une maladie générale ou rénale sous-jacente ou chez des patients qui prenaient des agents néphrotoxiques. Toutefois, certains cas sont survenus chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On recommande de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant d'amorcer le traitement par TEVA-TENOFOVIR et de la réévaluer de nouveau lorsque les signes cliniques le justifient. On recommande également une surveillance systématique de la clairance de la créatinine



calculée, du phosphore sérique, du glucose urinaire et des protéines urinaires chez les patients à risque d'insuffisance rénale, y compris ceux qui ont déjà eu des effets indésirables rénaux alors qu'ils prenaient de l'adéfovir dipivoxil.

Chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus de néphropathie ou des antécédents de dysfonctionnement rénal, l'administration de TEVA-TENOFOVIR commande une prudence toute particulière. Toutefois, des cas d'insuffisance rénale ont également été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. L'emploi de TEVA-TENOFOVIR doit être évité chez les patients qui prennent des agents néphrotoxiques ou qui en ont pris récemment.

Il est recommandé d'ajuster l'intervalle entre les administrations chez tous les patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale**). L'innocuité et l'efficacité des doses modifiées selon ces recommandations n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique. Par conséquent, la réponse clinique au traitement ainsi que la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients. Les avantages potentiels d'un traitement par TEVA-TENOFOVIR doivent être évalués en fonction du risque potentiel de toxicité rénale.

### **Populations particulières**

#### **Patients infectés par le VIH et par le virus de l'hépatite B**

En raison du risque d'apparition d'une résistance du VIH, TEVA-TENOFOVIR devrait seulement être utilisé chez les patients infectés par le VIH et par le VHB dans le cadre d'un traitement antirétroviral d'association approprié.

Un test de détection des anticorps anti-VIH devrait être effectué chez tous les patients infectés par le VHB avant le début du traitement par TEVA-TENOFOVIR. Il est également recommandé de vérifier chez tous les patients infectés par le VIH s'ils présentent une hépatite B chronique avant d'entreprendre un traitement par TEVA-TENOFOVIR.

#### **Femmes enceintes**

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Aucun signe d'altération de la fécondité ou de lésions fœtales attribuables au ténofovir n'a été observé lors d'études sur la reproduction dans lesquelles des rats et des lapins ont reçu des doses respectivement 14 et 19 fois plus élevées, d'après la surface corporelle, que celle utilisée chez l'humain. Lors d'une étude sur la toxicité périnatale et postnatale menée chez le rat, l'administration de doses toxiques pour la mère, à savoir 450 mg/kg et 600 mg/kg (environ 14 et 19 fois plus élevées, d'après la surface corporelle, que celle utilisée chez l'humain), a entraîné une réduction du poids des petits, une diminution de la survie et un retard de la maturation sexuelle. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réaction humaine, il est recommandé que les femmes enceintes ne prennent du fumarate de ténofovir disoproxil que si les bienfaits éventuels justifient les risques potentiels pour le fœtus.

#### **Registre des femmes enceintes sous traitement antirétroviral**

Afin de surveiller le pronostic fœtal chez les femmes enceintes recevant un traitement antirétroviral, y compris TEVA-TENOFOVIR, un registre des femmes enceintes sous traitement antirétroviral a été créé. On encourage les professionnels de la santé à y inscrire leurs patientes en composant le 1 800 258-4263.

### **Femmes qui allaitent**

Les mères infectées par le VIH et le VHB ne doivent pas allaiter, afin d'éviter la transmission postnatale de ces virus à leur enfant. Chez l'humain, des échantillons de lait maternel prélevés chez cinq mères infectées par le VIH-1 montrent que le ténofovir est excrété dans le lait maternel à faibles doses (concentrations néonatales estimées de 128 à 266 fois plus faibles que la CI<sub>50</sub> du ténofovir). On ignore quels sont les risques associés au ténofovir, y compris le risque de résistance virale au ténofovir, chez les nourrissons allaités par des mères traitées par du fumarate de ténofovir disoproxil.

**Il faut aviser les mères de ne pas allaiter leur nourrisson pendant le traitement par TEVA-TENOFOVIR, étant donné le risque de transmission du VIH-1 et du VHB et le risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités.**

### **Enfants**

Les données tirées d'une étude à répartition aléatoire, dans laquelle du fumarate de ténofovir disoproxil a été administré à des sujets atteints du VIH-1 ayant déjà reçu un traitement, confirment l'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) atteints du VIH. Dans le cadre de cette étude, le profil pharmacocinétique du fumarate de ténofovir disoproxil était semblable à celui qui a été déterminé comme étant sûr et efficace dans une population adulte.

L'innocuité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 12 ans.

### **Personnes âgées**

Le nombre de sujets de plus de 65 ans ayant participé aux études cliniques sur le fumarate de ténofovir disoproxil n'était pas suffisamment élevé pour que l'on puisse affirmer si ces derniers réagissent au médicament de manière différente des plus jeunes. En général, compte tenu du fait que les cas de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidité et de traitements concomitants sont plus fréquents chez les personnes âgées, on doit choisir la dose avec précaution chez ces patients.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour l'estimation des taux.*

### **Infection par le VIH-1**

Essais cliniques : Plus de 12 000 patients ont été traités par le fumarate de ténofovir disoproxil, administré seul ou en association avec d'autres antirétroviraux, pendant des périodes allant de 28 jours à 215 semaines dans le cadre d'essais cliniques de phase I à III et de programmes d'accès étendu. Au total, 1544 patients ont reçu 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil par jour lors des

essais de phase I à III, tandis que plus de 11 000 patients ont reçu ce médicament dans le cadre de programmes d'accès étendu.

### Adultes ayant déjà été traités

**Étude 907 – Effets indésirables survenus en cours de traitement :** Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'essais cliniques ont été des troubles gastro-intestinaux d'intensité légère ou modérée, tels que des nausées, de la diarrhée, des vomissements et des flatulences. Moins de 1 % des patients ont interrompu leur participation aux études cliniques en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux (étude 907).

Le tableau I résume les effets indésirables survenus en cours de traitement lors des 48 premières semaines de l'étude 907.

**Tableau I — Sélection d'effets indésirables survenus en cours de traitement (grades 2 à 4) chez  $\geq 3$  % des patients de tous les groupes de traitement de l'étude 907 (0 – 48 semaines)**

	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 368) (semaines 0 -24)	Placebo (N = 182) (semaines 0 - 24)	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 368) (semaines 0 - 48)	Patients ayant passé du placebo au fumarate de ténofovir disoproxil (N = 170) (semaines 24 - 48)
Organisme entier				
Asthénie	7 %	6 %	11 %	1 %
Douleur	7 %	7 %	12 %	4 %
Céphalée	5 %	5 %	8 %	2 %
Douleur abdominale	4 %	3 %	7 %	6 %
Mal de dos	3 %	3 %	4 %	2 %
Douleur à la poitrine	3 %	1 %	3 %	2 %
Fièvre	2 %	2 %	4 %	2 %
Appareil digestif				
Diarrhée	11 %	10 %	16 %	11 %
Nausées	8 %	5 %	11 %	7 %
Vomissements	4 %	1 %	7 %	5 %
Anorexie	3 %	2 %	4 %	1 %
Dyspepsie	3 %	2 %	4 %	2 %
Flatulences	3 %	1 %	4 %	1 %
Appareil respiratoire				
Pneumonie	2 %	0 %	3 %	2 %
Système nerveux				
Dépression	4 %	3 %	8 %	4 %
Insomnie	3 %	2 %	4 %	4 %
Neuropathie périphérique <sup>1</sup>	3 %	3 %	5 %	2 %
Étourdissements	1 %	3 %	3 %	1 %
Peau et annexes				
Événements cutanés <sup>2</sup>	5 %	4 %	7 %	1 %
Transpiration	3 %	2 %	3 %	1 %
Appareil locomoteur				
Myalgie	3 %	3 %	4 %	1 %
Troubles métaboliques				

Perte de poids	2 %	1 %	4 %	2 %
----------------	-----	-----	-----	-----

1. La neuropathie périphérique comprend la névrite périphérique et la neuropathie.
2. Les événements cutanés comprennent l'éruption cutanée, maculopapulaire, vésiculobulleuse et pustulaire, le prurit et l'urticaire.

**Anomalies biochimiques :** Les anomalies biochimiques observées dans le cadre de cette étude se sont produites à une fréquence comparable dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil et dans le groupe placebo. Un résumé des anomalies biochimiques de grades 3 et 4 est présenté au tableau II.

**Tableau II — Anomalies biochimiques de grades 3 et 4 signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans l'étude 907 (0 – 48 semaines)**

	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 368) (semaines 0 - 24) (%)	Placebo (N = 182) (semaines 0–24) (%)	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 368) (semaines 0 - 48) (%)	Patients ayant passé du placebo au fumarate de ténofovir disoproxil (N = 170) (semaines 24 - 48) (%)
Toute anomalie biochimique de grade $\geq 3$	25 %	38 %	35 %	34 %
Triglycérides (750 mg/dL)	8 %	13 %	11 %	9 %
Créatine kinase (H : > 990 U/L) (F : > 845 U/L)	7 %	14 %	12 %	12 %
Amylase sérique (> 175 U/L)	6 %	7 %	7 %	6 %
Glucose urinaire ( $\geq 3+$ )	3 %	3 %	3 %	2 %
AST (H : > 180 U/L) (F : > 170 U/L)	3 %	3 %	4 %	5 %
ALT (H : > 215 U/L) (F : > 170 U/L)	2 %	2 %	4 %	5 %
Glucose sérique (> 250 U/L)	2 %	4 %	3 %	3 %
Neutrophiles (< 750/mm <sup>3</sup> )	1 %	1 %	2 %	1 %

### Adultes n'ayant jamais été traités

**Étude 903 - Effets indésirables survenus en cours de traitement :** Les réactions indésirables observées lors d'une étude à double insu et avec témoin actif, au cours de laquelle 600 patients n'ayant jamais suivi de traitement ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil (N = 299) ou de la stavudine (N = 301) en association avec de la lamivudine et de l'éfavirenz pendant 144 semaines (étude 903), étaient généralement comparables (outre les étourdissements) aux réactions observées chez les patients ayant déjà été traités (tableau III).

Les réactions indésirables d'intensité légère (grade 1), dont des étourdissements, de la diarrhée et des nausées, étaient courantes, et leur incidence était similaire dans les deux groupes de traitement.

**Tableau III — Sélection d'effets indésirables survenus en cours de traitement (grades 2 à 4) chez  $\geq 5$  % des patients dans tous les groupes de traitement de l'étude 903 (0 – 144 semaines)**

	<b>Fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + EFV (éfavirenz) N = 299</b>	<b>d4T (Stavudine) + lamivudine + EFV (éfavirenz) N = 301</b>
Organisme entier		
Céphalées	14 %	17 %
Douleur	13 %	12 %
Mal de dos	9 %	8 %
Fièvre	8 %	7 %
Douleur abdominale	7 %	12 %
Asthénie	6 %	7 %
Appareil digestif		
Diarrhée	11 %	13 %
Nausées	8 %	9 %
Vomissements	5 %	9 %
Dyspepsie	4 %	5 %
Troubles métaboliques		
Lipodystrophie	1 %	8 %
Appareil locomoteur		
Arthralgie	5 %	7 %
Myalgie	3 %	5 %
Système nerveux		
Dépression	11 %	10 %
Anxiété	6 %	6 %
Insomnie	5 %	8 %
Étourdissements	3 %	6 %
Neuropathie périphérique <sup>1</sup>	1 %	5 %
Appareil respiratoire		
Pneumonie	5 %	5 %
Peau et annexes		
Événements cutanés <sup>2</sup>	18 %	12 %

1. La neuropathie périphérique comprend la névrite périphérique et la neuropathie.

2. Les événements cutanés comprennent l'éruption cutanée, maculopapulaire, vésiculobulleuse et pustulaire, le prurit et l'urticaire.

**Anomalies biochimiques :** À l'exception de la hausse du taux de triglycérides, qui était plus fréquente dans le groupe sous stavudine (14 %) que dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil (3 %), les anomalies biochimiques observées dans le cadre de l'étude 903 étaient de fréquence similaire dans ces deux groupes. Un résumé des anomalies biochimiques de grades 3 et 4 est présenté au tableau IV.

**Tableau IV — Anomalies biochimiques de grades 3 et 4 signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil dans l'étude 903 (0 – 144 semaines)**

	<b>Fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + EFV N = 299</b>	<b>D4T (stavudine) + lamivudine + EFV N = 301</b>
Toute anomalie biochimique de grade $\geq 3$	36 %	42 %
Cholestérol à jeun (> 240 mg/dL)	19 %	40 %
Créatine kinase (H : > 990 U/L) (F : > 845 U/L)	12 %	12 %
Amylase sérique (> 175 U/L)	9 %	8 %
AST (H : > 180 U/L) (F : > 170 U/L)	5 %	7 %
ALT (H : > 215 U/L) (F : > 170 U/L)	4 %	5 %
Hématurie (> 100 GR/HPF)	7 %	7 %
Neutrophiles (< 750/mm <sup>3</sup> )	3 %	1 %
Triglycérides à jeun (> 750 mg/dL)	1 %	9 %

GR : globules rouges; HPF : champ à fort grossissement.

Lors de l'étude 903 d'une durée de 144 semaines, on a observé, par rapport aux valeurs initiales, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire et de la hanche dans les deux groupes de l'étude. À la 144<sup>e</sup> semaine, le pourcentage moyen de diminution de la DMO de la colonne lombaire observé chez les patients sous fumarate de ténofovir disoproxil était significativement plus élevé que celui observé chez les patients sous stavudine (voir le tableau V). Dans les deux groupes, la plupart des changements dans la DMO se sont produits au cours des 24 à 48 premières semaines de l'étude, et cette réduction s'est maintenue jusqu'à la 144<sup>e</sup> semaine. Une diminution d'au moins 5 % de la DMO de la colonne lombaire ou de 7 % de la DMO de la hanche a été observée chez 28 % des patients sous fumarate de ténofovir disoproxil contre 21 % des patients sous stavudine. Des fractures cliniquement pertinentes (excluant les fractures aux doigts ou aux orteils) ont été signalées chez quatre patients du groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil et chez six patients du groupe sous stavudine. De plus, une augmentation importante des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline sérique spécifique des os, ostéocalcine sérique, télépeptide C sérique et télépeptide N urinaire) a été observée dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe stavudine, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement osseux. Les taux sériques de PTH et de 1,25-dihydroxyvitamine D étaient également plus élevés dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Sauf en ce qui a trait à la phosphatase alcaline sérique spécifique des os, les variations se sont maintenues à l'intérieur de la plage de valeurs de référence. On ne connaît pas les effets des variations de la DMO et des marqueurs biochimiques liées à la prise de fumarate de ténofovir disoproxil sur la santé des os à long terme et sur le risque de fractures.

**Tableau V — Variation de la densité minérale osseuse observée lors de l'étude 903**

	Pourcentage moyen de variation ( $\pm$ ET) de la DMO jusqu'à la semaine 144	
	Fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + EFV	d4T + lamivudine + EFV
Colonne lombaire	-2,2 % $\pm$ 3,9	-1,0 % $\pm$ 4,6
Hanche	-2,8 % $\pm$ 3,5	-2,4 % $\pm$ 4,5

**Étude 934 - Effets indésirables survenus en cours de traitement :** L'étude 934 était une étude ouverte avec témoin actif au cours de laquelle 511 patients n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral ont reçu l'un ou l'autre des deux schémas thérapeutiques suivants : fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine administré en association avec de l'éfavirenz (N = 257) ou lamivudine/zidovudine administré en association avec de l'éfavirenz (N = 254). En règle générale, les effets indésirables observés dans cette étude concordaient avec ceux ayant été observés dans d'autres études menées chez des patients ayant ou non déjà reçu un traitement antirétroviral (tableau VI).

**Tableau VI — Sélection d'effets indésirables survenus en cours de traitement (grades 2 à 4) chez  $\geq$  3 % des patients de tous les groupes de traitement de l'étude 934 (0 – 48 semaines)**

	Fumarate de ténofovir disoproxil + FTC (emtricitabine) + EFV N = 257	AZT (zidovudine)/lamivudine + EFV N = 254
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique Anémie	< 1 %	5 %
Troubles gastro-intestinaux Diarrhée Nausées Vomissements	7 % 8 % 1 %	4 % 6 % 4 %
Troubles généraux et troubles du site d'administration Fatigue	7 %	6 %
Infections et infestations Sinusite Infections des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite	4 % 3 % 3 %	2 % 3 % 1 %
Troubles du système nerveux Somnolence Céphalées Étourdissements	3 % 5 % 8 %	2 % 4 % 7 %
Troubles psychiatriques Dépression Insomnie Rêves inhabituels	4 % 4 % 4 %	7 % 5 % 3 %
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés Éruption cutanée	5 %	4 %



Les effets indésirables signalés par les patients ayant été traités pendant 144 semaines au cours de l'étude 934 étaient de nature et de gravité semblables à ceux signalés au cours des 48 premières semaines.

Au cours des 48 semaines, sept patients du groupe emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil et cinq patients du groupe lamivudine/zidovudine ont subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC américains (*Centers for Disease Control and Prevention*) (10 et 6 patients, respectivement, au cours des 144 semaines). L'innocuité rénale, évaluée d'après les anomalies biochimiques, était semblable dans les deux groupes et aucun patient n'a interrompu son traitement en raison d'effets indésirables rénaux. Aux semaines 48 et 144, la masse adipeuse totale des membres (mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X) était significativement moins élevée dans un sous-groupe de patients sous lamivudine/zidovudine que dans le sous-groupe sous ténofovir + emtricitabine (voir le tableau VII).

**Tableau VII — Étude 934 - Masse adipeuse totale des membres aux semaines 48 et 144 (absorptiométrie biphotonique à rayons X)**

	Fumarate de ténofovir disoproxil + FTC + EFV	AZT/lamivudine + EFV
<b>Semaine 48<sup>1</sup></b>	<b>N = 51</b>	<b>N = 49</b>
Masse adipeuse totale des membres (kg) (moyenne ± ÉT)	8,9 ± 5,4	6,9 ± 3,9
<b>Semaine 144<sup>2</sup></b>	<b>N = 145</b>	<b>N = 124</b>
Masse adipeuse totale des membres (kg) (moyenne ± ÉT)	9,2 ± 5,4	6,5 ± 4,3

1  $p = 0,03$  pour la comparaison entre les groupes

2  $p < 0,001$  pour la comparaison entre les groupes

**Anomalies biochimiques :** Les anomalies biochimiques observées dans le cadre de cette étude étaient généralement semblables à celles observées dans d'autres études (tableau VIII).

**Tableau VIII — Anomalies biochimiques de grades 3 et 4 signalées chez ≥ 1 % des patients de tous les groupes de traitement de l'étude 934 (0 – 48 semaines)**

	Emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil + EFV N = 257	AZT/lamivudine + EFV N = 254
Toute anomalie biochimique de grade ≥ 3	25 %	22 %
Cholestérol à jeun (> 240 mg/dL)	15 %	17 %
Créatine kinase (H : > 990 U/L) (F : > 845 U/L)	7 %	6 %
Amylase sérique (> 175 U/L)	7 %	3 %
Phosphatase alcaline (> 550 U/L)	1 %	0 %
AST (H : > 180 U/L) (F : > 170 U/L)	3 %	2 %
ALT (H : > 215 U/L) (F : > 170 U/L)	2 %	2 %
Hémoglobine ( 8,0 mg/dL)	0 %	3 %

	<b>Emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil + EFV N = 257</b>	<b>AZT/lamivudine + EFV N = 254</b>
Hyperglycémie (>250 mg/dL)	1 %	1 %
Hématurie (>100 GR/HPF)	2 %	2 %
Neutrophiles (> 750/mm <sup>3</sup> )	3 %	4 %
Triglycérides à jeun (> 750 mg/dL)	4 %	2 %

GR : globules rouges; HPF : champ à fort grossissement.

Les anomalies biochimiques observées chez les patients ayant reçu le traitement pendant les 144 semaines de l'étude 934 concordent avec celles observées pendant les 48 premières semaines du traitement.

### **Adolescents infectés par le VIH-1**

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude à répartition aléatoire (étude 321) menée chez 87 adolescents (12 ans à moins de 18 ans) infectés par le VIH-1 qui ont reçu un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil (N=45) ou un placebo (N=42) en association avec d'autres agents anti-rétroviraux pendant 48 semaines. Les effets indésirables observés chez les adolescents traités par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient semblables à ceux observés dans le cadre des études cliniques chez les adultes.

### **Hépatite B chronique**

#### **Patients adultes**

Des patients présentant une hépatite B chronique et une fonction hépatique compensée ont reçu un traitement à double insu par le fumarate de ténofovir disoproxil (N = 426) ou l'adéfovir dipivoxil (N = 215) pendant 48 semaines dans le cadre des études 0102 (AgHBe-) et 0103 (AgHBe+).

Les effets indésirables du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil (incidence  $\geq 5$  %) les plus fréquemment observés au cours des 48 semaines de traitement à double insu, sans égard à la gravité et au lien de causalité, sont présentés dans le tableau IX.

**Tableau IX — Effets indésirables<sup>a</sup> survenus en cours de traitement ( $\geq 5$  % des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil) dans les études groupées GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 (0 – 48 semaines)**

	<b>Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 426)</b>	<b>Adéfovir dipivoxil (N = 215)</b>
Organisme entier		
Douleur épigastrique	7 %	5 %
Mal de dos	7 %	5 %
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	9 %	3 %
Diarrhée	7 %	5 %
Troubles généraux		
Fatigue	9 %	7 %
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	10 %	11 %
Troubles du système nerveux		
Céphalées	13 %	14 %

	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 426)	Adéfovir dipivoxil (N = 215)
Étourdissements	6 %	3 %

a Sans égard à la gravité et au lien de causalité.

Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu le traitement de façon continue pendant 288 semaines dans le cadre des études 0102 et 0103 concordaient avec le profil d'innocuité du fumarate de ténofovir disoproxil.

Les effets indésirables observés dans le cadre d'une étude (0106) contrôlée, à répartition aléatoire et à double insu, au cours de laquelle 105 patients préalablement traités par l'adéfovir dipivoxil ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant 48 semaines, étaient de nature comparable à ceux observés dans les études 0102 et 0103.

On n'a relevé aucun nouvel effet indésirable ayant un lien causal avec le fumarate de ténofovir disoproxil dans une étude comparative avec traitement de référence actif et à double insu (étude 0108) au cours de laquelle des patients ayant une fonction hépatique décompensée ont reçu un traitement renfermant du fumarate de ténofovir disoproxil (N = 90) pendant un maximum de 48 semaines. Le nombre de sujets participant à cette étude n'était pas suffisamment grand pour permettre de repérer des effets indésirables rares ou inattendus. Dans cette étude, 7 des 90 (8 %) patients sous traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil, y compris 4 des 45 (9 %) patients sous fumarate de ténofovir disoproxil, ont présenté une hausse confirmée du taux de créatinine sérique  $\geq 0,5$  mg/dL ou une diminution confirmée du taux de phosphore sérique  $< 2$  mg/dL qui s'est maintenue jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine (voir **ESSAIS CLINIQUES pour obtenir des renseignements supplémentaires sur l'innocuité du fumarate de ténofovir disoproxil**).

On n'a observé aucune nouvelle réaction indésirable au fumarate de ténofovir disoproxil dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (étude 0121) au cours de laquelle des patients présentant une résistance à la lamivudine ont reçu un traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (N = 280) pendant 96 semaines.

**Anomalies biochimiques :** Dans le cadre des études 0102 et 0103, l'anomalie biochimique de grade 3 ou 4 la plus fréquemment observée dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil pendant le traitement à double insu de 48 semaines a été la hausse du taux d'ALT. Tous les patients qui ont subi une hausse du taux d'ALT de grade 3 ou 4 pendant le traitement présentaient au départ un taux d'ALT élevé. Un résumé des anomalies biochimiques de grades 3 et 4 est présenté au tableau X.

**Tableau X — Anomalies biochimiques de grades 3 et 4 signalées chez  $\geq 1$  % des patients de tous les groupes de traitement des études groupées GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 (0 – 48 semaines)**

	Fumarate de ténofovir disoproxil N = 426	Adefovir dipivoxil N = 215
Toute anomalie biochimique de grade $\geq 3$	19 %	13 %
ALT ( $> 5,00 \times$ LSN)	10 %	6 %
AST ( $> 5,00 \times$ LSN)	4 %	4 %
Amylase sérique ( $2,0 \times$ LSN)	4 %	1 %

	<b>Fumarate de ténofovir disoproxil N = 426</b>	<b>Adefovir dipivoxil N = 215</b>
Glucose urinaire ( $\geq 3+$ )	3 %	1 %
Créatine kinase ( $\geq 10,0 \times$ LSN)	2 %	3 %
Hyperglycémie ( $> 250$ mg/dL)	1 %	2 %

Les anomalies biochimiques de grades 3 et 4 étaient de nature et de fréquence comparables chez les patients poursuivant le traitement pendant jusqu'à 288 semaines dans le cadre de ces études. Dans l'ensemble, les anomalies biochimiques de classe 3 et 4 suivantes ont été signalées chez  $\geq 1$  % des sujets pendant le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert (semaines 48 à 288 des études 0102 et 0103) : glycosurie (5 %), AST (4 %), temps de Quick (4 %), ALT (3 %), amylase sérique (3 %), créatine kinase (3 %), lipase sérique (2 %) et hyperglycémie (2 %).

### **Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament**

Les effets indésirables suivants ont été recensés après l'autorisation de mise en marché du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, comme ils ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence. Ces événements sont considérés comme des effets indésirables possibles en raison de plusieurs facteurs, tels leur gravité, le nombre de cas signalés ou la possibilité d'une relation de cause à effet avec le traitement.

<i>Troubles du système immunitaire :</i>	Réaction allergique (y compris l'œdème de Quincke)
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels :</i>	Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	Dyspnée
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Pancréatite, augmentation de l'amylase, douleurs abdominales
<i>Troubles sanguins et lymphatiques :</i>	Thrombocytopenie
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	Stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes du foie (communément AST, ALT, GGT)
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</i>	Éruptions cutanées
<i>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :</i>	Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs aux os et contribuant dans de rares cas aux fractures), faiblesse musculaire, myopathie
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale, néphrite interstitielle (y compris les cas aigus), diabète

insipide néphrogénique, néphropathie, élévation de la créatinine, protéinurie, polyurie

*Troubles généraux et réactions au point d'administration :*

Asthénie

Les réactions indésirables suivantes, présentées par systèmes et appareils de l'organisme, semblent parfois concomitantes avec la tubulopathie rénale proximale : rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs aux os et contribuant dans de rares cas aux fractures), hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie, hypophosphatémie.

Trois cas d'insuffisance rénale aiguë dans lesquels on ne peut exclure la possibilité d'un lien avec le fumarate de ténofovir disoproxil ont été signalés durant la période de pharmacovigilance chez des patients qui suivaient un traitement concomitant par un AINS. Ces événements sont survenus principalement chez des patients présentant un cas complexe sur le plan médical et atteints d'affections sous-jacentes qui compliquent l'interprétation.

Une réaction inflammatoire aux agents pathogènes infectieux (actifs ou inactifs) peut survenir chez les porteurs du VIH qui présentent une immunodéficience grave au début du traitement antirétroviral (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Chez les patients infectés par le VHB, des signes cliniques et biochimiques d'exacerbation de l'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement contre le VHB (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement**).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

À des concentrations substantiellement plus élevées (d'environ 300 fois) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas inhibé le métabolisme *in vitro* des médicaments métabolisés par aucune des isoenzymes du CYP450 humaines suivantes : CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2E1. Toutefois, une réduction du métabolisme du substrat CYP1A (6 %), faible mais statistiquement significative, a été observée. Compte tenu des résultats des études *in vitro* et de la voie d'élimination connue du ténofovir, le risque d'interactions médiées par le cytochrome CYP450 entre le ténofovir et d'autres médicaments est faible (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

### **Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes**

Les interactions médicamenteuses décrites sont fondées sur des études qui ont été menées avec le fumarate de ténofovir disoproxil administré en monothérapie et/ou en association, ou sont des interactions médicamenteuses possibles pouvant survenir avec le fumarate de ténofovir disoproxil.

**Tableau XI – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes<sup>a</sup>**

Classe du médicament co-administré : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<b>Agents antirétroviraux :</b>		
Didanosine	↑ didanosine	<p>Des études pharmacocinétiques ont montré que la coadministration de didanosine et de fumarate de ténofovir disoproxil entraîne une élévation de 40 à 60 % de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de la didanosine (voir le tableau XIII). Le mécanisme de cette interaction est inconnu. <b>Une telle augmentation des concentrations de didanosine risque de potentialiser la survenue d'événements indésirables associés à cet agent, y compris la pancréatite, l'acidose lactique et la neuropathie.</b> De plus, une suppression des CD4 a été observée chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec 400 mg de didanosine par jour.</p> <p>On recommande de réduire la dose de didanosine lorsque ce médicament est administré en concomitance avec du fumarate de ténofovir disoproxil. Selon la monographie du didanosine, en cas d'administration concomitante avec du fumarate de ténofovir disoproxil, il faut réduire la dose de didanosine à 250 mg chez les adultes infectés par le VIH dont le poids est égal ou supérieur à 60 kg et dont la clairance de la créatinine est égale ou supérieure à 60 mL/min. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est égale ou supérieure à 60 mL/min, mais dont le poids est inférieur à 60 kg, la dose recommandée de didanosine est de 200 mg. On ne dispose pas de données permettant de recommander l'ajustement de la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min ou pour la préparation de didanosine en comprimés tamponnés.</p> <p>L'administration concomitante de didanosine en dose réduite, de ténofovir ainsi que d'un INNTI doit se faire avec prudence chez les patients qui n'ont jamais suivi de traitement et dont la charge virale initiale est élevée, car une telle combinaison a été associée à un taux d'échec virologique élevé ainsi qu'à l'émergence d'une résistance précoce. La réponse clinique et les signes d'événements indésirables liés à la didanosine doivent être surveillés de près chez tous les patients qui reçoivent du fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec de la didanosine.</p>
Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Lopinavir/ritonavir	↑ ténofovir	<p>On a montré que les associations atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir augmentent les concentrations de ténofovir (voir le tableau XIII). Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Une concentration accrue de ténofovir risque de potentialiser la survenue d'événements indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris, les troubles rénaux. Les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés chez les patients recevant atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil.</p>
Atazanavir	↓ atazanavir	<p>Le ténofovir diminue la concentration d'atazanavir (voir le tableau XIII). Bien que les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité soient limitées, il est déconseillé d'administrer de l'atazanavir en association avec du fumarate de ténofovir disoproxil sans ritonavir. Le traitement recommandé est de 300 mg d'atazanavir et 100 mg de ritonavir dans le cas d'une association avec 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (tous administrés en une seule dose quotidienne</p>

		avec de la nourriture).
<b>Agents antiviraux contre l'hépatite C :</b>		
Lédipasvir/sofosbuvir Sofosbuvir/velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir	↑ ténofovir	L'exposition au ténofovir (voir le tableau XIII) est accrue lorsque le ténofovir est administré en association avec le lédipasvir/sofosbuvir, le sofosbuvir/velpatasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir. Les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés chez les patients recevant en association le lédipasvir/sofosbuvir, le sofosbuvir/velpatasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.

a Ce tableau n'est pas exhaustif.

b ↑ = augmentation; ↓ = diminution

### **Médicaments altérant la fonction rénale**

L'élimination du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. La coadministration de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter la concentration sérique du ténofovir ou du médicament coadministré en raison de la compétition pour cette voie d'élimination. Quelques exemples comprennent, entre autres, le cidofovir, l'acyclovir, le valacyclovir, le ganciclovir et le valganciclovir. Les médicaments qui réduisent la fonction rénale peuvent également augmenter la concentration sérique du ténofovir.

TEVA-TENOFOVIR ne doit pas être administré en association avec l'adéfovir dipivoxil (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**)

### **Médicaments sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec TEVA-TENOFOVIR**

Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été observée lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était administré en concomitance avec l'abacavir, l'éfavirenz, l'emtricitabine, l'entécavir, l'indinavir, la lamivudine, la méthadone, le nelfinavir, les contraceptifs oraux, la ribavirine, la rifampicine, le saquinavir/ritonavir, le sofosbuvir et le tacrolimus (voir Tableau XIII et Tableau XIV).

### **Évaluation des interactions médicamenteuses**

Des études sur les interactions médicament-médicament ont été menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil administré en monothérapie et/ou en association avec l'emtricitabine. Le Tableau 12 présente les effets de la didanosine en présence du fumarate de ténofovir disoproxil.

Le Tableau 13 présente les effets des médicaments co-administrés sur l'exposition du fumarate de ténofovir disoproxil.

Le Tableau 14 présente les effets du fumarate de ténofovir disoproxil sur l'exposition des médicaments co-administrés.

**Tableau XII – Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine en présence de fumarate de ténofovir disoproxil**

Dose de didanosine <sup>1</sup> (mg) / Mode d'administration <sup>2</sup>	Mode d'administration <sup>2</sup> du fumarate de ténofovir disoproxil	N	% de variation (IC à 90 %) par rapport à la didanosine 400 mg administrée seule, à jeun <sup>3</sup>	
			C <sub>max</sub>	ASC
Comprimés tamponnés				
400 une fois par jour <sup>4</sup> x 7 jours	À jeun, une heure après la didanosine	14	↑ 27 (↑ 8 à ↑ 46)	↑ 43 (↑ 30 à ↑ 57)
Capsule à enveloppe gastro-résistante				
400, une fois, à jeun	Avec nourriture, 2 heures après la didanosine	26	↑ 48 (↑ 25 à ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 à ↑ 67)
400, une fois, avec nourriture	Simultanément avec la didanosine	26	↑ 64 (↑ 41 à ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 à ↑ 79)
250, une fois, à jeun	Avec nourriture, 2 heures après la didanosine	28	↓ 10 (↓ 22 à ↑ 3)	0 (↓ 11 à ↑ 12)
250, une fois, à jeun	Simultanément avec la didanosine	28	↓ 8 (↓ 19 à ↑ 5)	↑ 14 (0 à ↑ 31)
250, une fois, avec nourriture	Simultanément avec la didanosine	28	↓ 29 (↓ 39 à ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 à ↑ 2)

1 Voir les **PRÉCAUTIONS** concernant l'emploi de la didanosine avec TEVA-TENOFOVIR.

2 Administration avec un repas léger (environ 373 kcal, 20 % de lipides).

3 Augmentation = ↑; Diminution = ↓

4 Comprend quatre patients pesant moins de 60 kg qui ont reçu 250 mg de ddI.

**Tableau XIII — Interactions médicamenteuses : Effet des médicaments administrés en concomitance sur la C<sub>max</sub>, l'ASC et la C<sub>min</sub> plasmatiques du tenofovir<sup>1</sup>**

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir <sup>2</sup> (IC à 90 %)		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Abacavir	300 mg, 1 fois	8	↓ 8 (↓ 24 à ↑ 12)	↑ 4 (↓ 14 à ↑ 26)	NC
Sulfate d'atazanavir <sup>3</sup>	400 mg 1 fois par jour × 14 jours	33	↑ 14 (↑ 8 à ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 à ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 à ↑ 30)
Atazanavir/ritonavir <sup>3</sup>	300/100 mg 1 fois par jour	12	↑ 34 (↑ 20 à ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 à ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 à ↑ 36)
Darunavir/ritonavir <sup>4</sup>	300/100 mg 2 fois par jour	12	↑ 24 (↑ 8 à ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 à ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 à ↑ 57)
Didanosine (enrobage gastro-résistant)	400 mg, 1 fois	25	↓ 2 (↓ 7 à ↑ 4)	↑ 2 (↓ 2 à ↑ 5)	NC
Didanosine (tamponnée) <sup>4</sup>	250 ou 400 mg 1 fois par jour □□	14	↑ 1 (↓ 12 à ↑ 14)	↓ 5 (↓ 14 à ↑ 4)	↓ 22 (↓ 36 à ↓ 7)
Éfavirenz	600 mg 1 fois par jour × 14 jours	29	↑ 7 (↓ 4 à ↑ 17)	↓ 2 (↓ 8 à ↑ 3)	↑ 2 (↓ 9 à ↑ 12)
Emtricitabine	200 mg 1 fois par jour × 7 jours	17	↑ 3 (↓ 5 à ↑ 11)	0 (↓ 8 à ↑ 9)	↑ 2 (↓ 8 à ↑ 13)
Entécavir	1 mg 1 fois par jour × 10 jours	28	ND	ND	ND
Indinavir	800 mg 3 fois par jours × 7 jours	13	↑ 14 (↓ 3 à ↑ 31)	↑ 7 (↓ 5 à ↑ 19)	↑ 8 (↓ 7 à ↑ 22)↔
Lamivudine	150 mg 2 fois par jour × 7 jours	15	↑ 2 (↓ 4 à ↑ 9)	↓ 3 (↓ 15 à ↑ 19)	↓ 8 (↓ 33 à ↑ 18)



Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir <sup>2</sup> (IC à 90 %)		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Lédipasvir/sofosbuvir <sup>6,7</sup>	90/400 mg 1 fois par jour × 10 jours	24	↑ 47 (↑ 37 à ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 à ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 à ↑ 57)
Lédipasvir/sofosbuvir <sup>6,8</sup>		23	↑ 64 (↑ 54 à ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 à ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 à ↑ 70)
Lédipasvir/sofosbuvir <sup>9</sup>	90/400 mg 1 fois par jour × 10 jours	15	↑ 79 (↑ 56 à ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 à ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 à ↑ 197)
Lédipasvir/sofosbuvir <sup>10</sup>		14	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 à ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 à ↑ 110)
Lédipasvir/ Sofosbuvir <sup>11</sup>	90/400 mg 1 fois par jour × 10 jours	29	↑ 61 (↑ 51 à ↑ 72)	↑ 65 (↑ 59 à ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 à ↑ 126)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg 2 fois par jour × 14 jours	24	↑ 33 (↑ 17 à ↑ 49)	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 40)	↑ 28 (↑ 7 à ↑ 49)
Nelfinavir	1250 mg 2 fois par jour × 14 jours	29	↓ 2 (↓ 9 à ↑ 5)	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 7)	↑ 9 (↑ 2 à ↑ 17)
Saquinavir/ritonavir	1000/100 mg 2 fois par jour × 14 jours	35	↑ 15 (↑ 7 à ↑ 22)	↑ 14 (↑ 9 à ↑ 19)	↑ 23 (↑ 16 à ↑ 30)
Sofosbuvir <sup>12</sup>	400 mg 1 fois par jour	16	↑ 25 (↑ 8 à ↑ 45)	↓ 2 (↓ 9 à ↑ 5)	↓ 1 (↓ 9 à ↑ 7)
Sofosbuvir/Velpatasvir <sup>13</sup>	400 mg/100 mg 1 fois par jour	24	↑ 55 (↑ 43 à ↑ 68)	↑ 30 (↑ 24 to ↑ 36)	↑ 39 (↑ 31 à ↑ 48)
Sofosbuvir/Velpatasvir <sup>14</sup>		29	↑ 55 (↑ 45 à ↑ 66)	↑ 39 (↑ 33 à ↑ 44)	↑ 52 (↑ 45 à ↑ 59)
Sofosbuvir/Velpatasvir <sup>15</sup>		15	↑ 77 (↑ 53 à ↑ 104)	↑ 81 (↑ 68 à ↑ 94)	↑ 121 (↑ 100 à ↑ 143)
Sofosbuvir/Velpatasvir <sup>16</sup>		24	↑ 44 (↑ 33 à ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 à ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 à ↑ 92)
Sofosbuvir/Velpatasvir <sup>17</sup>		24	↑ 36 (↑ 25 à ↑ 47)	↑ 35 (↑ 29 à ↑ 42)	↑ 45 (↑ 39 à ↑ 51)
Sofosbuvir/Velpatasvir <sup>18</sup>		30	↑ 46 (↑ 39 à ↑ 54)	↑ 40 (↑ 34 à ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 à ↑ 79)
Sofosbuvir/velpatasvir/Voxilaprévir <sup>19</sup>	400/100/100 + de voxilaprévir <sup>20</sup> 100 mg 1 fois par jour	29	↑ 48 (↑ 36 to ↑ 61)	↑ 39 (↑ 32 à ↑ 46)	↑ 47 (↑ 38 à ↑ 56)
Tacrolimus	0,05 mg/kg 2 fois par jour × 7 jours	21	↑ 13 (↑ 1 à ↑ 27)	↑ 6 (↓ 1 à ↑ 13)	↑ 11 (↑ 4 à ↑ 18)

1. Les patients ont reçu 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour.
2. Augmentation = ↑; diminution = ↓; ND = non disponible; NC = non calculé.
3. Renseignements thérapeutiques de Reyataz (Bristol-Myers Squibb).
4. Comprend 4 sujets de moins de 60 kg ayant reçu 250 mg de didanosine.
5. Poids inférieur à 60 kg : 250 mg, poids égal ou supérieur à 60 kg : 400 mg
6. Données obtenues après l'administration simultanée de lédipasvir et de sofosbuvir. Une administration échelonnée (à 12 heures d'intervalle) donne des résultats similaires.
7. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.
8. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.
9. Étude menée avec éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.
10. Étude menée avec emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.
11. Étude menée avec éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + dolutégravir coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.

12. Étude menée avec éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir
13. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velpatasvir.
14. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma darunavir/ritonavir + emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velpatasvir.
15. Étude menée avec éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velparasvir
16. Étude menée avec éfavirenz/rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velparasvir
17. Étude menée avec elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velparasvir.
18. En cas d'administration selon un schéma raltégravir + éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velparasvir.
19. Comparaison fondée sur les expositions en cas d'administration sous forme d'association darunavir/ritonavir+emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil.
20. Étude menée avec 100 mg de voxilaprèvir additionnels pour obtenir des expositions au voxilaprèvir espérées chez les patients infectés par le VHC.

**Tableau XIV — Effet du fumarate de ténofovir disoproxil sur la C<sub>max</sub>, l'ASC et la C<sub>min</sub> plasmatiques des médicaments administrés en concomitance**

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré <sup>1</sup> (IC à 90 %) <sup>1</sup>		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Abacavir	300 mg, 1 fois	8	↑ 12 (↓ 1 à ↑ 26)	↑ 11 (↑ 4 à ↑ 19)	NC
Atazanavir	400 mg 1 fois par jour × 14 jours	34	↓ 21 (↓ 27 à ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 à ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 à ↓ 32)
Atazanavir <sup>2</sup>	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1 fois par jour × 42 jours	10	↓ 28 (↓ 50 à ↑ 5)	↓ 25 <sup>3</sup> (↓ 42 à ↓ 3)	↓ 23 <sup>3</sup> (↓ 46 à ↑ 10)
Éfavirenz	600 mg 1 fois par jour × 14 jours	30	↓ 4 (↓ 9 à ↑ 5)	↓ 3 (↓ 7 à 0)	↓ 7 (↓ 13 à ↓ 1)
Emtricitabine	200 mg 1 fois par jour × 7 jours	17	↓ 4 (↓ 13 à ↑ 6)	↑ 7 (0 à ↑ 4)	↑ 20 (↑ 12 à ↑ 29)
Entécavir	1 mg 1 fois par jour × 10 jours	28	ND	↑ 13 (↑ 11 à ↑ 15)	ND
Indinavir	800 mg 3 fois par jours × 7 jours	12	↓ 6 (↓ 23 à ↑ 10)	↓ 2 (↓ 12 à ↑ 8)	↑ 43 (↓ 45 à ↑ 130)
Lamivudine	150 mg 2 fois par jour × 7 jours	15	↓ 29 (↓ 39 à ↓ 19)	↓ 10 (↓ 17 à ↓ 3)	↑ 17 (↑ 3 à ↑ 32)
Lédipasvir	Lédipasvir/sofosbuvir 90/400 mg 1 fois par jour × 10 jours <sup>9,10</sup>	24	↑ 68 (↑ 54 à ↑ 84)	↑ 96 (↑ 74 à ↑ 121)	↑ 118 (↑ 91 à ↑ 150)
Sofosbuvir			↑ 1 (↓ 12 à ↑ 15)	↑ 11 (↑ 2 à ↑ 21)	NC
GS-331007 <sup>8</sup>			↑ 17 (↑ 12 à ↑ 23)	↑ 31 (↑ 25 à ↑ 36)	↑ 42 (↑ 34 à ↑ 49)
Lédipasvir	Lédipasvir/sofosbuvir 90/400 mg 1 fois par jour × 10 jours <sup>9,11</sup>	23	↑ 11 (↓ 1 à ↑ 23)	↑ 12 (0 à ↑ 25)	↑ 17 (↑ 4 à ↑ 31)
Sofosbuvir			↓ 37 (↓ 48 à ↓ 25)	↓ 27 (↓ 35 à ↓ 18)	NC
GS-331007 <sup>8</sup>			↑ 10 (↑ 4 à ↑ 16)	↑ 20 (↑ 16 à ↑ 24)	↑ 26 (↑ 20 à ↑ 32)
Lédipasvir	Lédipasvir/sofosbuvir 90/400 mg 1 fois par jour × 10 jours <sup>12</sup>	15	↓ 34 (↓ 41 à ↓ 25)	↓ 34 (↓ 41 à ↓ 25)	↓ 34 (↓ 43 à ↓ 24)
Sofosbuvir			↑ 3 (↓ 13 à ↑ 23)	↓ 10 (↓ 1 à ↑ 21)	NC
GS-331007 <sup>8</sup>			↓ 14 (↓ 24 à ↓ 4)	↓ 10 (↓ 17 à ↓ 3)	↑ 7 (↑ 2 à ↑ 13)
Lédipasvir	Lédipasvir/sofosbuvir 90/400 mg 1 fois par jour × 10 jours <sup>13</sup>	14	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 7)	↑ 8 (↑ 2 à ↑ 15)	↑ 16 (↑ 8 à ↑ 25)
Sofosbuvir			↑ 5 (↓ 7 à ↑ 20)	↑ 10 (↑ 1 à ↑ 21)	NC
GS-331007 <sup>8</sup>			↓ 6 (↓ 1 à ↓ 11)	↓ 15 (↓ 11 à ↓ 19)	↑ 18 (↑ 13 à ↑ 23)
Sofosbuvir	400 mg /100 mg 1 fois par jour <sup>14</sup>	24	↑ 12 (↓ 3 à ↑ 29)	↑ 22 (↑ 12 to ↑ 33)	NC
GS-331007 <sup>8</sup>			↑ 21 (↑ 12 à ↑ 29)	↑ 32 (↑ 27 à ↑ 36)	↑ 42 (↑ 37 à ↑ 49)
Velpatasvir			↑ 55 (↑ 41 à ↑ 71)	↑ 142 (↑ 123 à ↑ 164)	↑ 301 (↑ 257 à ↑ 350)
Sofosbuvir	400 mg /100 mg 1 fois par jour <sup>15</sup>	29	↓ 38	↓ 28	NC

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré <sup>1</sup> (IC à 90 %) <sup>1</sup>		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
GS-331007 <sup>8</sup>			(↓ 46 à ↓ 29)	(↓ 34 à ↓ 20)	
Velpatasvir			↑ 4 (↓ 1 à ↑ 8)	↑ 13 (↑ 8 à ↑ 18)	↑ 13 (↑ 6 à ↑ 19)
Sofosbuvir	400 mg /100 mg 1 fois par jour <sup>16</sup>		↓ 24 (↓ 35 à ↓ 11)	↓ 16 (↓ 28 à ↓ 2)	↑ 1 (↓ 13 à ↑ 18)
GS-331007 <sup>8</sup>			↑ 38 (↑ 14 à ↑ 67)	↓ 3 (↓ 17 à ↑ 14)	NC
Velpatasvir			↓ 14 (↓ 20 à ↓ 7)	↓ 10 (↓ 15 à ↓ 4)	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 7)
Sofosbuvir	400 mg /100 mg 1 fois par jour <sup>17</sup>		↓ 47 (↓ 57 à ↓ 36)	↓ 53 (↓ 61 à ↓ 43)	↓ 57 (↓ 64 à ↓ 48)
GS-331007 <sup>8</sup>			↑ 9 (↓ 5 à ↑ 25)	↑ 16 (↑ 9 à ↑ 24)	NC
Velpatasvir			↓ 4 (↓ 10 à ↑ 1)	↑ 21 (0 à ↑ 7)	↑ 12 (↑ 7 à ↑ 17)
Sofosbuvir	400 mg /100 mg 1 fois par jour <sup>18</sup>		↓ 4 (↓ 5 à ↑ 10)	↓ 1 (↓ 12 à ↑ 11)	↑ 2 (↓ 9 à ↑ 15)
GS-331007 <sup>8</sup>			↑ 1 (↓ 15 à ↑ 19)	↑ 24 (↑ 13 à ↑ 37)	NC
Velpatasvir			↑ 13 (↑ 7 à ↑ 8)	↑ 35 (↑ 30 à ↑ 40)	↑ 45 (↑ 38 à ↑ 52)
Sofosbuvir	400 mg /100 mg 1 fois par jour <sup>19</sup>		↑ 5 (↓ 7 à ↑ 19)	↑ 19 (↑ 7 à ↑ 34)	↑ 37 (↑ 22 à ↑ 54)
GS-331007 <sup>8</sup>			↑ 9 (↓ 3 à ↑ 23)	↑ 16 (↑ 7 à ↑ 25)	NC
Velpatasvir			↓ 5 (↓ 9 à ↓ 2)	↑ 21 (0 à ↑ 6)	↑ 8 (↑ 4 à ↑ 13)
Sofosbuvir	400/100/100 + voxilaprevir <sup>21</sup> 100 1 fois par jour	29	↓ 3 (↓ 13 à ↑ 8)	↓ 2 (↓ 12 à ↑ 10)	↓ 3 (↓ 13 à ↑ 7)
GS-331007 <sup>8</sup>			↓ 30 (↓ 38 à ↓ 22) <sup>22</sup>	↓ 22 (↓ 27 à ↓ 17) <sup>22</sup>	ND
Velpatasvir			↑ 6 (↑ 1 à ↑ 10) <sup>22</sup>	↑ 15 (↑ 12 à ↑ 19) <sup>22</sup>	ND
Voxilaprevir			↓ 22 (↓ 27 à ↓ 16) <sup>22</sup>	↓ 5 (↓ 12 à ↑ 2) <sup>22</sup>	↑ 16 (↑ 7 à ↑ 26) <sup>22</sup>
Lopinavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 fois par jour × 14 jours	24	↑ 72 (↑ 51 à ↑ 97) <sup>22</sup>	↑ 143 (↑ 115 à ↑ 175) <sup>22</sup>	↑ 300 (↑ 244 à ↑ 365) <sup>22</sup>
Ritonavir			↓ 14 (↓ 23 à ↓ 4)	↓ 12 (↓ 20 à ↓ 5)	↓ 11 (↓ 22 à ↑ 1)
Méthadone <sup>4</sup>	40-110 mg 1 fois par jour × 14 jours <sup>5</sup>	13	↓ 24 (↓ 46 à ↓ 3)	↓ 22 (↓ 34 à ↓ 9)	↓ 15 (↓ 32 à ↑ 2)
Nelfinavir	1250 mg 2 fois par jour × 14 jours	29	↑ 5 (↓ 3 à ↑ 14)	↑ 5 (↓ 2 à ↑ 13)	↑ 6 (↓ 3 à ↑ 15)
Métabolite M8			↓ 8 (↓ 15 à ↓ 1)	↓ 7 (↓ 15 à ↑ 2)	↑ 1 (↓ 15 à ↑ 19)
Norgestimate <sup>6</sup>	Éthinylestradiol/norgestimate 1 fois par jour × 7 jours	20	↓ 8 (↓ 16 à 0)	↓ 7 (↓ 17 à ↑ 5)	↓ 2 (↓ 16 à ↑ 15)
Éthinylestradiol			↓ 6 (↓ 13 à ↑ 1)	↓ 5 (↓ 9 à ↓ 1)	↓ 4 (↓ 8 à ↑ 1)
Ribavirine	600 mg, 1 fois	22	↓ 6 (↓ 12 à 0)	↓ 4 (↓ 9 à ↑ 1)	↓ 2 (↓ 9 à ↑ 6)
			↓ 5 (↓ 11 à ↑ 1)	↑ 12 (↑ 6 à ↑ 17)	NC

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré <sup>1</sup> (IC à 90 %) <sup>1</sup>		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Saquinavir	1000/100 mg 2 fois par jour × 14 jours	32	↑ 22 (↑ 6 à ↑ 41)	↑ 29 <sup>7</sup> (↑ 12 à ↑ 48)	↑ 47 <sup>7</sup> (↑ 23 à ↑ 76)
Ritonavir			↑ 10 (↓ 5 à ↑ 28)	↑ 11 (0 à ↑ 22)	↑ 23 (↑ 3 à ↑ 46)
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 mg 1 fois par jour × 10 jours <sup>20</sup>	16	↓ 19 (↓ 40 à ↑ 10)	↓ 6 (↓ 24 à ↑ 16)	NC
GS-331007 <sup>8</sup>			↓ 23 (↓ 30 à ↓ 16)	↓ 16 (↓ 24 à ↓ 8)	NC
Tacrolimus	0,05 mg/kg 2 fois par jour × 7 jours	21	↑ 3 (↓ 3 à ↑ 9)	↑ 4 (↓ 3 à ↑ 11)	↑ 10 (↑ 2 à ↑ 17)

1. Augmentation = ↑; diminution = ↓; ND = non disponible; NC = non calculé
2. Renseignements thérapeutiques de Reyataz (Bristol-Myers Squibb).
3. Chez les patients infectés par le VIH, l'ajout de fumarate de ténofovir disoproxil à l'association d'atazanavir à 300 mg et de ritonavir à 100 mg a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C<sub>min</sub> de l'atazanavir, lesquelles étaient respectivement 2,3 et 4 fois plus élevées que lorsque l'atazanavir est administré seul à la dose de 400 mg.
4. Les taux d'exposition à la R-méthadone (active), à la S-méthadone et à la méthadone totale étaient équivalents lorsque la méthadone était administrée avec ou sans fumarate de ténofovir disoproxil.
5. Les sujets individuels ont conservé leur posologie de méthadone stable. Aucune modification pharmacodynamique (toxicité opiacée ou signes ou symptômes de sevrage) n'a été signalée.
6. Les taux d'exposition à l'éthinylœstradiol et au 17-désacétyl norgestimate (métabolite pharmacologiquement actif) étaient équivalents lorsque ces médicaments étaient administrés seuls et avec du fumarate de ténofovir disoproxil.
7. On ne s'attend pas à ce que l'augmentation de l'ASC et de la C<sub>min</sub> soit pertinente sur le plan clinique; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil est administré en concomitance avec une association de saquinavir et de ritonavir.
8. Le métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.
9. Données obtenues après l'administration simultanée de lédipasvir et de sofosbuvir. Une administration échelonnée (à 12 heures d'intervalle) donne des résultats similaires.
10. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.
11. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.
12. Étude menée avec éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.
13. Étude menée avec emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec lédipasvir/sofosbuvir.
14. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma atazanavir /ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velpatasvir.
15. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma darunavir /ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velpatasvir.
16. Étude menée avec éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velpatasvir.
17. Étude menée avec emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velpatasvir.
18. Étude menée avec elvitégravir/cobicistat/emtricitabine fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velpatasvir.
19. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma raltégravir + éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir/velpatasvir.
20. Étude menée avec éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil coadministré avec sofosbuvir.
21. Étude menée avec 100 mg de voxilaprèvir additionnels pour obtenir des expositions au voxilaprèvir espérées chez les patients infectés par le VHC.
22. Comparaison fondée sur les expositions en cas d'administration sous forme d'association darunavir/ritonavir+emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

## **Interactions médicament-aliments**

TEVA-TENOFOVIR peut être pris avec ou sans nourriture. Son administration après un repas riche en matières grasses (de 700 à 1000 kcal et de 40 à 50 % de matières grasses) en augmente la biodisponibilité orale, ce qui se traduit par une hausse d'environ 40 % et 14 % de l'ASC<sub>0-∞</sub> et de la

$C_{max}$  du ténofovir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Effets des aliments sur l'absorption orale**).

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre TEVA-TENOFOVIR et les herbes médicinales.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions entre TEVA-TENOFOVIR et les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Adultes**

Pour le traitement du VIH ou de l'hépatite B chronique : la dose est de 300 mg de TEVA-TENOFOVIR une fois par jour, administré par voie orale, avec ou sans aliments.

Dans le traitement de l'hépatite B chronique, la durée optimale du traitement est inconnue. On peut interrompre le traitement par TEVA-TENOFOVIR en cas de perte ou de séroconversion de l'AgHBs.

### **Adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 ans et plus)**

Poids corporel  $\geq 35$  kg ( $\geq 77$  lb) : Prendre un comprimé TEVA-TENOFOVIR à 300 mg, une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture.

### **Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale**

L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave a entraîné une hausse importante de l'exposition au médicament (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**). Par conséquent, chez les patients dont le taux initial de clairance de la créatinine est inférieur à 50 mL/min, il faut ajuster l'intervalle posologique de TEVA-TENOFOVIR conformément aux recommandations indiquées dans le tableau XV. Ces recommandations se fondent sur la modélisation de données pharmacocinétiques relatives à la prise d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH et le VHB et présentant divers degrés d'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. L'innocuité et l'efficacité de ces recommandations concernant l'intervalle posologique n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave. Par conséquent, la réponse clinique au traitement ainsi que la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients. Une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée et du phosphore sérique doit être effectuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Aucune adaptation de la dose de comprimés TEVA-TENOFOVIR (300 mg) n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min). Toutes les personnes présentant une insuffisance rénale légère doivent faire l'objet d'une

surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée, des taux de phosphore sérique, de glycosurie et de protéinurie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Tableau XV — Ajustement de l'intervalle posologique chez les patients dont le taux de clairance de la créatinine a été modifié**

	Clairance de la créatinine (mL/min) <sup>1</sup>			Patients hémodialysés
	≥ 50	30-49	10-29	
Intervalle recommandé entre les doses de 300 mg	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures	Toutes les 72 à 96 heures	Tous les 7 jours ou après un total d'environ 12 heures d'hémodialyse <sup>2</sup>

1. Calculée en fonction du poids corporel idéal (poids maigre).
2. Généralement, une administration par semaine, en partant du principe que le patient se soumet à trois séances d'hémodialyse d'environ 4 heures par semaine. TEVA-TENOFOVIR doit être administré après la fin de l'hémodialyse.

La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été évaluée chez les patients qui ne sont pas sous hémodialyse et dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min. Par conséquent, aucune recommandation posologique n'est disponible pour ces patients.

Il n'existe aucune donnée permettant de recommander une posologie pour les adolescents atteints d'insuffisance rénale.

### **Dose oubliée**

Si le patient a omis de prendre une dose au moment prévu et qu'il s'en rend compte le jour même, il doit la prendre à l'instant. La dose suivante doit être prise à l'heure prévue le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre deux doses de fumarate de ténofovir disoproxil en même temps pour compenser la dose oubliée.

### **SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, prière de communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses de fumarate de ténofovir disoproxil supérieures à la dose thérapeutique de 300 mg. Dans le cadre de l'étude 901, huit patients ont reçu une dose de 600 mg de fumarate de ténofovir disoproxil par voie orale pendant 28 jours. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et administrer un traitement d'appoint standard, au besoin. L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé.

Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse, le coefficient d'extraction étant d'environ 54 %. Ainsi, après l'administration d'une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir

disoproxil, une séance d'hémodialyse de 4 heures élimine environ 10 % de la dose de ténofovir administrée.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue du diester nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Pour être actif, le fumarate de ténofovir disoproxil doit subir les transformations suivantes : hydrolyse des deux groupements ester (par les estérases non spécifiques du sang et des tissus) conduisant au ténofovir et phosphorylations subséquentes par les enzymes cellulaires pour former le ténofovir diphosphate, un terminateur de chaîne strict. Le ténofovir diphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH et de la polymérase du VHB en faisant concurrence à son substrat naturel, le désoxyadénosine-5'-triphosphate, et en s'incorporant à l'ADN, ce qui interrompt l'élongation de la chaîne.

Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN-polymérases mammaliennes  $\alpha$  et  $\beta$  et de l'ADN-polymérase  $\gamma$  mitochondriale.

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un pro-médicament, sous forme de diester soluble dans l'eau, du ténofovir, l'ingrédient actif. Après administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH à jeun, la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) du ténofovir est atteinte en  $1,0 \pm 0,4$  heure. La biodisponibilité orale du ténofovir contenue dans le fumarate de ténofovir disoproxil est d'environ 25 % chez les patients à jeun. L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil après un repas riche en matières grasses en augmente la biodisponibilité orale, ce qui se traduit par une hausse d'environ 40 % et 14 % de l' $ASC_{0-\infty}$  et de la  $C_{max}$  du ténofovir (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'élimination du ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Il peut y avoir une compétition avec d'autres composés qui sont également éliminés par voie rénale.

### **Pharmacodynamie**

#### **Activité contre le VIH-1**

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir contre des isolats cliniques et des isolats de laboratoire du VIH-1 en culture cellulaire a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des mononucléaires du sang périphérique. Les valeurs de  $CI_{50}$  du ténofovir allaient de 0,04 à 8,5  $\mu$ M. Une activité antivirale allant d'additive à synergique a été observée avec la combinaison de ténofovir et des agents suivants : elvitégravir ou raltégravir (des inhibiteurs sélectifs de l'intégrase du transfert de brins); abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, zalcitabine ou zidovudine (des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse); delavirdine, éfavirenz, névirapine ou rilpivirine (des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse); amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir (des inhibiteurs de la protéase). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'humain. Le ténofovir a présenté une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de  $CI_{50}$  comprises entre 0,5 et 2,2  $\mu$ M).



Les effets antiviraux du fumarate de ténofovir disoproxil administré en monothérapie ont été évalués d'après la réduction de la charge virale du VIH-1 et la relation avec la dose dans le cadre d'études cliniques de phase I menées chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités ou ayant déjà reçu un traitement. Des doses de fumarate de ténofovir disoproxil allant de 75 mg à 600 mg administrées une fois par jour ont produit une diminution statistiquement significative de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 par rapport au placebo. On a constaté une baisse médiane de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 de 1,22 log<sub>10</sub> copies/mL dans une population mixte de patients n'ayant jamais été traités et de patients ayant déjà reçu un traitement qui ont reçu pendant 28 jours une dose quotidienne répétée de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (étude GS-97-901).

### **Activité contre le VHB**

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir contre le VHB a été évaluée dans la lignée cellulaire HepG2 2.2.15. La CE<sub>50</sub> pour le ténofovir se situait entre 0,14 à 1,5 µM, la CC<sub>50</sub> (concentration cytotoxique à 50 %) étant supérieure à 100 µM. Le ténofovir diphosphate inhibe la polymérase recombinée de VHB avec un Ki (constante d'inhibition) de 0,18 µM. Une activité additive anti-VHB a été observée dans le cadre d'études *in vitro* associant le ténofovir aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse anti-VHB lamivudine, telbivudine et entécavir. Des effets additifs à légèrement synergiques ont été observés avec l'association de ténofovir et d'emtricitabine.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique du ténofovir administré par voie intraveineuse a été évaluée dans le cadre de l'étude GS-96-701 (N = 16). À la suite de l'administration intraveineuse de 1,0 et de 3,0 mg/kg de ténofovir, la pharmacocinétique était proportionnelle à la dose, à l'exception de la demi-vie terminale estimée (5,3 et 7,8 heures, respectivement). L'administration répétée dans le groupe recevant 1,0 mg/kg/jour n'a pas modifié la pharmacocinétique du ténofovir, à l'exception de la demi-vie (5,3 le Jour 1 par rapport à 7,7 le Jour 14) et le volume de distribution (763 par rapport à 1320 mL/kg). À la dose de 3 mg/kg/jour, il y a eu une diminution d'environ 27 % de la clairance sérique du ténofovir après 7 jours d'administration une fois par jour. La clairance rénale et la demi-vie terminale estimée étaient également significativement différentes.

La pharmacocinétique du ténofovir à la suite de l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil a été évaluée chez des patients à jeun dans le cadre de l'étude GS-97-901 (patients infectés par le VIH) et de l'étude GS-00-914 (volontaires en bonne santé). La pharmacocinétique chez les patients infectés par le VIH et celle chez les volontaires en bonne santé étaient comparables. La demi-vie terminale estimée chez les patients infectés par le VIH, mesurée sur une période de 24 heures, était d'environ 12 à 13 heures. La demi-vie terminale estimée chez les volontaires en bonne santé, évaluée sur une période de 48 heures, était d'environ 17 heures. Il n'y avait aucune différence significative dans la pharmacocinétique du ténofovir à l'état d'équilibre pour l'intervalle posologique de 75 à 600 mg. L'exposition au ténofovir après une période de 8 à 28 jours était légèrement plus élevée que l'exposition observée après la première dose.

### **Absorption**

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un pro-médicament, sous forme de diester soluble dans l'eau, du ténofovir, l'ingrédient actif. La biodisponibilité orale du ténofovir contenue dans le fumarate de ténofovir disoproxil est d'environ 25 % chez les patients à jeun. Après administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH à

jeun, la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) du ténofovir est atteinte en  $1,0 \pm 0,4$  heure. La  $C_{max}$  et l'ASC son respectivement de  $296 \pm 90$  ng/mL et de  $2287 \pm 685$  ng·h/mL.

### **Distribution**

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques et aux protéines sériques humaines est inférieure à 0,7 % et 7,2 %, respectivement, lorsque la concentration de ténofovir est comprise entre 0,01 et 25 µg/mL. Après l'administration de ténofovir par voie intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de  $1,3 \pm 0,6$  L/kg à la dose de 1,0 mg/kg et de  $1,2 \pm 0,4$  L/kg à la dose de 3,0 mg/kg.

### **Métabolisme**

Des études *in vitro* indiquent que le fumarate de ténofovir disoproxil et le ténofovir ne sont pas des substrats des enzymes du CYP450 humain.

Lorsque le ténofovir est administré par voie intraveineuse, environ 70 à 80 % de la dose se retrouve dans les urines sous forme de ténofovir inchangé dans les 72 heures suivant l'administration. Après l'administration répétée de doses de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil par voie orale (pris avec des aliments), 32 % ( $\pm 10$  %) de la dose administrée est récupérée dans les urines en 24 heures.

### **Excrétion**

L'élimination du ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Il peut y avoir une compétition pour l'élimination avec d'autres composés également éliminés par voie rénale.

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

L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil après un repas riche en matières grasses (de 700 à 1000 kcal et de 40 à 50 % de matières grasses) en augmente la biodisponibilité orale, ce qui se traduit par une hausse d'environ 40 % et 14 % de l'ASC<sub>0-∞</sub> et de la  $C_{max}$  du ténofovir. Les aliments retardent l'atteinte de la  $C_{max}$  du ténofovir d'environ 1 heure. La  $C_{max}$  et l'ASC du ténofovir sont de  $326 \pm 119$  ng/mL et de  $3324 \pm 1370$  ng·hr/mL suivant l'administration de doses répétées de fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour) avec des aliments, lorsqu'il n'y a aucune restriction quant au contenu du repas.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Enfants**

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ténofovir a été évaluée chez huit adolescents infectés par le VIH (de 12 à < 18 ans). Tous les patients pédiatriques recevaient du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase renfermant du ritonavir. La  $C_{max}$  et l'ASC<sub>tau</sub> moyennes ( $\pm$  ÉT) étaient de  $0,38 \pm 13$  µg/mL et de  $3,39 \pm 1,22$  µg. L'exposition au ténofovir observée chez les adolescents recevant une dose quotidienne de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil par voie orale était semblable à l'exposition observée chez les adultes recevant la même posologie.

#### **Personnes âgées**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les personnes âgées.

#### **Origine ethnique**

Les données sur les patients qui ne sont pas de race blanche étaient insuffisantes pour déterminer de manière adéquate si l'origine ethnique ou la race peuvent avoir une incidence sur les paramètres pharmacocinétiques.

### Sexe

D'après les données limitées dont on dispose sur la pharmacocinétique du ténofovir chez les femmes, le sexe n'a pas un effet important sur les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir.

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du ténofovir a été étudiée chez huit sujets non infectés par le VIH et le VHB qui présentaient une insuffisance hépatique modérée et chez huit sujets non infectés par le VIH qui présentaient une insuffisance hépatique grave auxquels on a administré une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil. Aucune modification importante de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux sujets sains. Aucun ajustement de la dose de TEVA-TENOFOVIR n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du ténofovir est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Néphrotoxicité**). Chez les patients non infectés par le VIH et par le VHB qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  du ténofovir sont augmentées (tableau XVI). On recommande que l'intervalle entre les administrations de fumarate de ténofovir disoproxil soit adapté chez les patients dont la clairance de créatinine est inférieure à 50 mL/min ou atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Tableau XVI — Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ET) chez les patients sous ténofovir\* présentant divers degrés d'insuffisance rénale**

Clairance de la créatinine initiale (mL/min)	> 80 (N = 3)	50-80 (N = 10)	30-49 (N = 8)	12-29 (N = 11)
$C_{max}$ (ng/mL)	335,5 ± 31,8	330,4 ± 61,0	372,1 ± 156,1	601,6 ± 185,3
$ASC_{\square}$ (ng•h/mL)	2184,5 ± 257,4	3063,8 ± 927,0	6008,5 ± 2504,7	15984,7 ± 7223,0
CL/F (mL/min)	1043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
CL <sub>rénale</sub> (mL/min)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

\* Dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil.

Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse, le coefficient d'extraction étant d'environ 54 %. Ainsi, une séance d'hémodialyse de 4 heures ayant lieu après l'administration d'une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil élimine environ 10 % de la dose de ténofovir administrée.

### CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

TEVA-TENOFOVIR est offert en comprimés. Chaque comprimé contient 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil) et les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. Les comprimés sont recouverts d'une pellicule bleue (Opadry II 85F205009) contenant les substances suivantes : AD&C bleu n° 2, carmin, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés en forme de capsule modifiée sont recouverts d'une pellicule de couleur bleu pâle à bleu et portent les inscriptions en creux « 93 » sur une face, et « 7104 » sur l'autre face. Chaque flacon est muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants et contient 30 comprimés ainsi qu'une cartouche Sorb-It<sup>®</sup> renfermant 3 g de gel de silice (agent dessiccatif).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

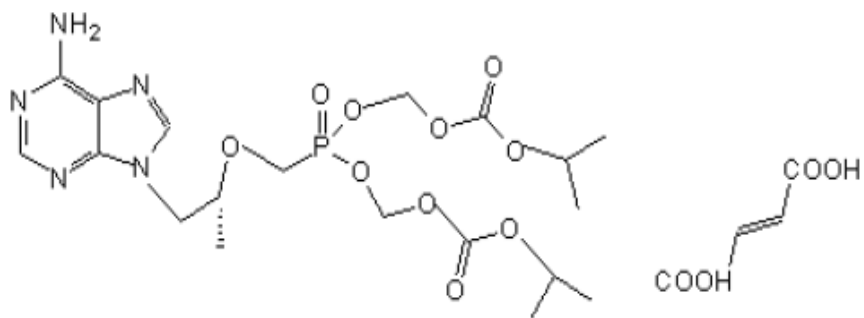
**Dénomination commune :** fumarate de ténofovir disoproxil

**Dénomination chimique :** Fumarate de 9-[(R)-2-[[bis[[[isopropoxycarbonyl]oxy]méthoxy]phosphinyl]-méthoxy]propyl]adénine

**Formule empirique :**  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$

**Masse moléculaire :** 635,52 g/mol

**Formule développée :**



#### Propriétés physicochimiques :

Le fumarate de ténofovir disoproxil se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé entièrement soluble dans le méthanol, modérément soluble dans l'acétone et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'éther diéthylique et dans l'eau. Son coefficient de partage (log P) est de 1,25 à 25 °C et son pKa est de 3,75.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg — comprimés TEVA-TENOFOVIR (Teva Canada Limitée) et comprimés VIREAD® (Gilead Sciences Canada inc., Canada) —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée comprenant deux traitements administrés en deux périodes et deux séquences menée chez 23 sujets (11 hommes et 12 femmes) en bonne santé, à jeun, répartis aléatoirement dans des groupes devant recevoir chacun une dose unique.

Ténofovir (1 × 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)	1963,44 2030,03 (26,47)	2281,76 2315,92 (18,59)	86,05	80,57 – 91,90
ASC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)	2090.36 2167,47 (27,76)	2416,09 2459,13 (20,00)	86,52	81,20 – 92,18
C <sub>max</sub> (ng/mL)	269.66 282,66 (30,79)	299,99 307,21 (23,14)	89,89	81,12 – 99,61
T <sub>max</sub> § (h)	0,986 (60,38)	0,877 (43,53)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	19,19 (19,60)	18,49 (16,33)		

\* Comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg.

† Les comprimés Viread® à 300 mg (Gilead Sciences Canada Inc., Canada) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## ESSAIS CLINIQUES

### Efficacité clinique chez les patients infectés par le VIH

#### Démographie de l'étude et méthodologie

##### *Adultes ayant déjà été traités*

**Étude 907 – fumarate de ténofovir disoproxil + traitement de fond standard (TFS) vs placebo + TFS :** L'étude 907 était une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines sur l'ajout de fumarate de ténofovir disoproxil à un traitement de fond stable par des agents antirétroviraux chez 550 patients ayant déjà reçu un traitement. Après avoir reçu le traitement à l'étude à l'insu pendant 24 semaines, tous les patients qui ont continué à participer à l'étude ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert pendant 24 semaines additionnelles. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 427 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 23 à 1385) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 2340 log<sub>10</sub> copies/mL (de 50 à 75 000); la durée moyenne du traitement antérieur contre le VIH était de 5,4 ans. Les patients étaient âgés de 42 ans en moyenne; 88 % d'entre eux étaient de sexe masculin; 69 % étaient de race blanche, 17 % étaient de race noire et 12 % étaient hispaniques.

**Tableau XVII — Étude 907 – Comparaison des schémas « fumarate de ténofovir disoproxil + traitement de fond standard (TFS) » et « placebo + TFS »**

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (N = 550)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
GS-99-907	Étude à répartition aléatoire (2:1), à double insu et contrôlée par placebo	<b>Groupe 1 :</b> 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil par voie orale, 1 fois par jour <b>Groupe 2 :</b> placebo 1 fois par jour  Ajouté au traitement de fond stable pendant 24 semaines, suivi d'un traitement par le ténofovir en mode ouvert administré à tous les patients pendant 24 semaines additionnelles.	Patients suivant un traitement antirétroviral stable et présentant un échec virologique précoce.  (N = 550)	42 ans  (22-70)	Hommes : 85 % Femmes : 15 %

##### *Patients n'ayant jamais suivi de traitement*

**Étude 903 – fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + éfavirenz vs stavudine + lamivudine + éfavirenz :** L'étude 903 était une étude multicentrique, à double insu avec traitement de référence actif d'une durée de 144 semaines ayant pour but de comparer le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg, 1 fois par jour), administré en association avec la lamivudine et l'éfavirenz, et un traitement associant la stavudine, la lamivudine et l'éfavirenz chez 600 patients qui n'avaient

jamais suivi de traitement antirétroviral. Les patients étaient âgés de 36 ans en moyenne (18 à 64 ans); parmi eux, 74 % étaient de sexe masculin, 64 % étaient de race blanche et 20 % étaient de race noire. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 279 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 3 à 956) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 77 600 copies/mL (de 417 à 5 130 000). Les patients ont été stratifiés en fonction de la concentration en ARN du VIH-1 et de la numération lymphocytaire initiales. Quarante-trois pour cent (43 %) des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL et 39 % présentaient une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/mL.

**Tableau XVIII — Étude 903 – Comparaison des schémas « fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + éfavirenz » et « stavudine + lamivudine + éfavirenz »**

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (N = 600)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
GS-99-903	<p>Étude sur l'équivalence à double insu, avec répartition aléatoire (1:1) et témoin actif.</p> <p><b>Groupe 1 :</b> ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz</p> <p><b>Groupe 2 :</b> stavudine + lamivudine + éfavirenz</p>	<p><b>Groupe 1 :</b> Comprimés de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil 1 fois par jour, capsules placebo de stavudine 2 fois par jour, comprimés de 150 mg de lamivudine 2 fois par jour, 600 mg d'éfavirenz 1 fois par jour.</p> <p><b>Groupe 2 :</b> Comprimés placebo de fumarate de ténofovir disoproxil 1 fois par jour, capsules 40/30 mg de stavudine<sup>1</sup> 2 fois par jour, comprimés de lamivudine 2 fois par jour, 600 mg d'éfavirenz 1 fois par jour.</p> <p>Tous : Administration par voie orale durant les 144 semaines de la période à double insu suivie d'une période en mode ouvert de 192 semaines.</p> <p>(On pouvait remplacer l'éfavirenz par 200 mg de névirapine 2 fois par jour en cas d'effet toxique sur le système nerveux central ou d'éruption cutanée liées à l'éfavirenz.)</p>	Patients n'ayant jamais suivi de traitement (ARN du VIH-1 > 5000 copies/mL) (N = 600)	36 ans (18-64)	Hommes : 74 %  Femmes : 26 %

1. Capsules de 20/15 mg de stavudine/placebo (2 fois par jour), au besoin, pour réduire la dose.

**Étude 934 – fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine + éfavirenz vs lamivudine/zidovudine + éfavirenz :** l'étude 934 était une étude multicentrique ouverte, avec répartition aléatoire et traitement de référence actif d'une durée de 144 semaines et ayant pour but de comparer l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg, 1 fois par jour) et



d'emtricitabine (200 mg, 1 fois par jour) en association avec de l'éfavirenz (600 mg, 1 fois par jour) à l'administration de lamivudine (150 mg)/zidovudine (300 mg), 2 fois par jour, en association avec de l'éfavirenz (600 mg, 1 fois par jour) chez 511 patients qui n'avaient jamais suivi de traitement antirétroviral. Entre la 96<sup>e</sup> et la 144<sup>e</sup> semaine de l'étude, les patients assignés au schéma fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine ont plutôt reçu le schéma emtricitabine/ténofovir + éfavirenz. Les patients étaient âgés de 38 ans en moyenne (de 18 à 80 ans); parmi eux, 86 % étaient de sexe masculin, 59 % étaient de race blanche et 23 % étaient de race noire. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 245 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 2 à 1191) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 5,01 log<sub>10</sub> copies/mL (de 3,56 à 6,54). Les patients ont été stratifiés en fonction de la numération lymphocytaire initiale (< ou ≥ 200 cellules/mm<sup>3</sup>); 41 % présentaient une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/mm<sup>3</sup> et 51 % des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL.

**Tableau XIX — Étude 934 – Comparaison des schémas « emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil + éfavirenz » et « lamivudine/zidovudine + éfavirenz »**

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (N = 511)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
GS-01-934	Étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et témoin actif  Groupe 1 : emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil + éfavirenz  Groupe 2 : lamivudine/zidovudine + éfavirenz	Groupe 1 <sup>1</sup> : 600 mg d'éfavirenz administré 1 fois par jour par voie orale, 200 mg d'emtricitabine 1 fois par jour et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil 1 fois par jour  Groupe 2 : 600 mg d'éfavirenz administré 1 fois par jour par voie orale et 150/300 mg de lamivudine/zidovudine 2 fois par jour 144 semaines	Patients n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral (ARN du VIH-1 > 10 000 copies/mL)	Moyenne d'âge : 38 ans  Intervalle : de 18 à 80 ans	Hommes : 86 % Femmes : 14 %

1. Entre la 96<sup>e</sup> et la 144<sup>e</sup> semaine, les patients prenaient l'association emtricitabine/ténofovir avec de l'éfavirenz au lieu de l'association emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil.

## Résultats des études

**Étude 907 – Comparaison des schémas « fumarate de ténofovir disoproxil + traitement de fond standard (TFS) » et « placebo + TFS » :** Les variations par rapport aux valeurs de référence de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 (log<sub>10</sub> copies/mL) jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine sont présentées dans le tableau XX.

**Tableau XX — Variation moyenne par rapport aux valeurs de référence de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 (log<sub>10</sub> copies/mL) : Étude 907 (48 semaines)**

Semaine d'étude	log <sub>10</sub> copies d'ARN du VIH/mL	
	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 368)	Placebo (N = 182)
12 <sup>e</sup> semaine	-0,65 (n = 354)	-0,08 (n = 175)
24 <sup>e</sup> semaine	-0,59 (n = 346)	-0,01 (n = 172)
	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 368)	Patients ayant passé du placebo au fumarate de ténofovir disoproxil <sup>1</sup> (N = 170)
32 <sup>e</sup> semaine	-0,55 (n = 346)	-0,61 (n = 167)
40 <sup>e</sup> semaine	-0,49 (n = 336)	-0,61 (n = 162)
48 <sup>e</sup> semaine	-0,53 (n = 327)	-0,64 (n = 160)

1. Pour les patients ayant passé du placebo au fumarate de ténofovir disoproxil, les valeurs de référence de l'ARN du VIH ont été remises à zéro à la 24<sup>e</sup> semaine.

Le pourcentage des patients dont l'ARN du VIH-1 était inférieur à 400 copies/mL et les résultats des patients jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine sont résumés dans le tableau XXI.

**Tableau XXI — Résultats des traitements à répartition aléatoire (étude 907)**

Résultats	0-24 semaines		0-48 semaines	21-48 semaines
	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 368) %	Placebo (N = 182) %	Fumarate de ténofovir disoproxil (N = 368) %	Patients ayant passé du placebo au fumarate de ténofovir disoproxil (N = 170) %
ARN du HIV-1 < 400 copies/mL <sup>1</sup>	40 %	11 %	28 %	30 %
Échec virologique <sup>2</sup>	53 %	84 %	61 %	64 %
Interruption en raison d'effets indésirables	3 %	3 %	5 %	5 %
Interruption motivée par une autre raison <sup>3</sup>	3 %	3 %	5 %	1 %

1. Patients chez qui la charge virale (ARN du VIH-1) était < 400 copies/mL et qui n'avaient pas préalablement cessé de prendre le médicament de l'étude, à la 24<sup>e</sup> et la 48<sup>e</sup> semaine respectivement.

2. Patients chez qui la charge virale était ≥ 400 copies/mL, dont l'analyse de la charge virale était manquante ou qui ont subi un échec de l'efficacité à la 24<sup>e</sup> et la 48<sup>e</sup> semaine respectivement.

3. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et d'autres raisons.

La concentration de l'ARN du VIH-1 était inférieure à 50 copies/mL chez un pourcentage plus élevé de patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil que de patients recevant le placebo (22 % et 1 % respectivement) à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement. La variation moyenne du nombre absolu de lymphocytes CD4 à la 24<sup>e</sup> semaine était de +12 cellules/mm<sup>3</sup> pour le groupe fumarate de ténofovir disoproxil et de -5 cellules/mm<sup>3</sup> pour le groupe placebo. La variation moyenne du nombre absolu de lymphocytes CD4 à la 48<sup>e</sup> semaine était de +4 cellules/mm<sup>3</sup> pour le groupe fumarate de ténofovir disoproxil.

Après 24 semaines, un patient du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et aucun patient du groupe placebo n'avait subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) aux États-Unis.

**Étude 903 – Comparaison des schémas « fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + éfavirenz » et « stavudine + lamivudine + éfavirenz » :** Les résultats obtenus après 144 semaines de traitement sont présentés dans le tableau XXII :

**Tableau XXII— Résultats des traitements à répartition aléatoire (étude 903)**

Résultats	Semaine 48		Semaine 144	
	Fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + EFV (N = 299) %	Stavudine + lamivudine + EFV (N = 301) %	Fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + EFV (N = 299) %	Stavudine + lamivudine + EFV (N = 301) %
Répondeur <sup>1</sup>	79 %	82 %	68 %	62 %
Échec virologique <sup>2</sup>	6 %	4 %	10 %	8 %
Rebond	5 %	3 %	8 %	7 %
Jamais supprimé	0 %	1 %	0 %	0 %
Ajout d'un agent antirétroviral	1 %	1 %	2 %	1 %
Décès	< 1 %	1 %	1 %	2 %
Interruption en raison d'effets indésirables	6 %	6 %	8 %	13 %
Interruption motivée par une autre raison <sup>3</sup>	8 %	7 %	14 %	15 %

1. Patients chez qui la charge virale (ARN du VIH-1) a diminué sous les 400 copies/mL et s'est maintenue à ce niveau jusqu'à la 144<sup>e</sup> semaine.

2. Comprend les patients qui ont connu un rebond viral confirmé et ceux chez qui la charge virale n'est pas descendue sous les 400 copies/mL au cours des 144 semaines.

3. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et d'autres raisons.

L'atteinte d'une concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 de moins de 400 copies/mL à la 144<sup>e</sup> semaine était comparable entre les deux groupes de traitement pour la population stratifiée au départ selon la concentration de l'ARN du VIH-1 ( $\leq$  ou  $>$  100 000 copies/mL) et la numération lymphocytaire CD4 ( $<$  ou  $>$  200 cellules/mm<sup>3</sup>). Au cours des 144 semaines de traitement, la charge virale (ARN du VIH-1) a chuté et s'est maintenue sous les 50 copies/mL chez 62 % des patients sous fumarate de ténofovir disoproxil et chez 58 % des patients sous stavudine. L'augmentation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la numération lymphocytaire CD4 était de 263 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil et de 283 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe stavudine.

Au cours des 144 semaines, 12 patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et 9 patients du groupe stavudine ont subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) aux États-Unis.

Le tableau XXIII présente la proportion de patients chez qui il a été confirmé que la charge virale (ARN du VIH-1) a chuté sous les 400 copies/mL et s'est maintenue à ce niveau, selon l'analyse des sujets retenus au départ aux 24<sup>e</sup>, 48<sup>e</sup>, 96<sup>e</sup> et 144<sup>e</sup> semaines de traitement de l'étude 903.

**Tableau XXIII — Réponse virologique jusqu'à la 144<sup>e</sup> semaine (étude 903)<sup>\*†</sup>**

	Proportion de patients ayant une charge virale (ARN du VIH-1)
--	---

	< 400 copies/mL (%)	
Semaine d'étude	Fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + EFV (N = 299)	Stavudine + lamivudine + EFV (N = 301)
24 <sup>e</sup> semaine	86	86
48 <sup>e</sup> semaine	79	82
96 <sup>e</sup> semaine	74	70
144 <sup>e</sup> semaine	68	62

\* Test Amplicor HIV-Monitor de Roche.

† À chaque visite, les répondeurs sont des patients chez qui la charge virale (ARN du VIH-1HIV) s'est maintenue sous les 400 copies/mL et qui n'ont pas abandonné l'étude.

**Étude 934 – Comparaison des schémas « fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine + éfavirenz » et « lamivudine/zidovudine + éfavirenz » :** Les résultats du traitement sur 48 et 144 semaines chez les patients qui ne présentaient pas de résistance à l'éfavirenz au départ figurent dans le tableau XXIV.

**Tableau XXIV — Résultats des traitements à répartition aléatoire aux 48<sup>e</sup> et 144<sup>e</sup> semaines (étude 934)**

Résultats	Semaine 48		Semaine 144 <sup>1</sup>	
	Fumarate de ténofovir disoproxil + FTC + EFV (N = 244)	Lamivudine/AZT + EFV (N = 243)	Fumarate de ténofovir disoproxil + FTC + EFV (N = 227)	Lamivudine/AZT + EFV (N = 229)
Répondeur <sup>2</sup>	84 %	73 %	71 %	58 %
Échec virologique <sup>3</sup>	2 %	4 %	3 %	6 %
Rebond	1 %	3 %	2 %	5 %
Jamais supprimé	0 %	0 %	0 %	0 %
Modification du traitement antirétroviral	1 %	1 %	1 %	1 %
Décès	< 1 %	1 %	1 %	1 %
Interruption en raison d'effets indésirables	4 %	9 %	5 %	12 %
Interruption motivée par une autre raison <sup>4</sup>	10 %	14 %	20 %	22 %

1. Les patients qui répondaient au traitement à la 48<sup>e</sup> ou la 96<sup>e</sup> semaine, mais qui n'ont pas consenti à poursuivre l'étude après la 48<sup>e</sup> ou la 96<sup>e</sup> semaine, ont été exclus de cette analyse.

2. Patients chez qui la charge virale (ARN du VIH-1) a diminué sous les 400 copies/mL et s'est maintenue à ce niveau jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.

3. Comprend les patients qui ont connu un rebond viral confirmé et ceux chez qui la charge virale n'est pas descendue sous les 400 copies/mL au cours des 48 premières semaines.

4. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et d'autres raisons.

Lors de cette étude, le traitement par la combinaison fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine en association avec de l'éfavirenz s'est révélé statistiquement supérieur au traitement par la combinaison lamivudine/zidovudine en association avec de l'éfavirenz pour abaisser la charge virale (ARN du VIH-1) à < 400 copies/mL et l'y maintenir au cours des 48 et 144 semaines (Tableau XXIV). Entre le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine et le groupe sous lamivudine/zidovudine, la différence entre les pourcentages de répondeurs stratifiés en fonction de la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥ 200 cellules/mm<sup>3</sup>) était de 11,4 % (IC à 95 % : 4,3 % – 18,6 %) à la 48<sup>e</sup> semaine ( $p = 0,002$ ) et de 13 % (IC à 95 % : 4 % – 22 %) à la 144<sup>e</sup> semaine

( $p = 0,004$ ). Au cours des 48 semaines de traitement, la charge virale (ARN du VIH-1) a chuté et s'est maintenue sous les 50 copies/mL chez 80 % des patients sous fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine et chez 70 % des patients sous lamivudine/zidovudine (soit respectivement 64 % et 56 % après 144 semaines). Entre le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine et le groupe sous lamivudine/zidovudine, la différence entre les pourcentages de répondeurs stratifiés en fonction de la numération lymphocytaire CD4 initiale ( $<$  ou  $\geq 200$  cellules/mm<sup>3</sup>) était de 9,1 % (IC à 95 % : 1,6 % – 16,6 %) à la 48<sup>e</sup> semaine ( $p = 0,021$ ) et de 8 % (IC à 95 % : -1 % – 17 %) à la 144<sup>e</sup> semaine ( $p = 0,082$ ). L'augmentation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la numération lymphocytaire CD4 était de 190 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine + éfavirenz et de 158 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe lamivudine/zidovudine + éfavirenz ( $p = 0,002$ ) à la 48<sup>e</sup> semaine (respectivement 312 et 271 cellules/mm<sup>3</sup> à la 144<sup>e</sup> semaine,  $p = 0,089$ ). Au cours des 48 semaines, 7 patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine et 5 patients du groupe lamivudine/zidovudine ont subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC (Centres pour la prévention et le contrôle des maladies) aux États-Unis (10 et 6 patients, respectivement, au cours des 144 semaines).

Dans cette étude ouverte, la différence quant à la proportion de patients chez qui la charge virale (ARN du VIH-1) a chuté et s'est maintenue sous les 400 copies/mL au cours des 48 semaines de traitement dans le groupe zidovudine/lamivudine est attribuable en grande partie au nombre plus élevé d'abandons motivés par diverses raisons, dont les effets indésirables.

### **Adolescents**

Dans l'étude 321, 87 patients ayant déjà reçu un traitement, âgés de 12 à moins de 18 ans, ont été traités par du fumarate de ténofovir disoproxil (N = 45) ou un placebo (N = 42) en association avec un traitement de fond optimisé (TFO), pendant 48 semaines. La numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale était de 374 cellules/mm<sup>3</sup> et la concentration plasmatique initiale de l'ARN du VIH-1 était de 4,6 log<sub>10</sub> copies/mL. La variation moyenne, pondérée dans le temps, par rapport à la concentration plasmatique initiale de l'ARN du VIH-1 à la 24<sup>e</sup> semaine (DAVG<sub>24</sub>) et à la 48<sup>e</sup> semaine (DAVG<sub>48</sub>) était, respectivement, de -1,58 et de -1,42 log<sub>10</sub> copies/mL pour le groupe fumarate de ténofovir disoproxil comparativement à -1,55 et -1,35 log<sub>10</sub> copies/mL pour le groupe placebo. Cette absence de différence en matière de réponse virologique entre les deux groupes était principalement attribuable à une plus grande activité du TFO dans le groupe placebo comparativement au groupe fumarate de ténofovir disoproxil.

### **Analyses génotypiques du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients ayant déjà suivi un traitement antirétroviral (études 902 et 907)**

La réponse virologique au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil a été évaluée selon le génotype viral initial (N = 222) chez des patients participant aux essais 902 et 907 qui avaient déjà été traités. Lors de ces deux études, 94 % des participants évalués présentaient initialement des isolats du VIH exprimant au moins une mutation de résistance aux INTI. Cela inclut les mutations de résistance associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N), la mutation associée à la lamivudine/abacavir (M184V) et d'autres mutations. De plus, la plupart des participants évalués présentaient des mutations associées à l'emploi d'un inhibiteur de la protéase ou d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Les réponses virologiques des patients dans la sous-étude sur le génotype étaient comparables avec l'ensemble des résultats obtenus lors des études 902 et 907.

Plusieurs analyses exploratoires ont été effectuées pour évaluer l'effet de mutations et de schémas mutationnels particuliers sur le résultat virologique.

Une atténuation de la réponse au fumarate de ténofovir disoproxil a été observée chez des patients présentant des mutations préexistantes associées à la zidovudine et semblait dépendre du nombre de mutations particulières. Les patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et infectés par un VIH exprimant trois mutations associées à la zidovudine ou plus, y compris la mutation M41L ou la mutation L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une réponse réduite au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil. Toutefois, cette réponse était quand même meilleure que celle des patients recevant le placebo. La présence de la mutation D67N, K70R, T215Y/F ou K219Q/E/N n'a pas semblé avoir un effet sur la réponse au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Lors d'analyses définies en fonction du protocole, la réponse virologique au fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas diminué chez les patients infectés par un VIH exprimant la mutation M184V associée à la lamivudine/abacavir. En l'absence de mutations associées à la zidovudine, la concentration de l'ARN du VIH-1 chez les patients présentant la mutation M184V qui recevaient du fumarate de ténofovir disoproxil a diminué de  $-0,84 \log_{10}$  copies/mL par rapport à ceux qui prenaient le placebo. En présence de mutations associées à la zidovudine, la mutation M184V n'a pas eu d'effet sur la concentration de l'ARN du VIH-1 obtenue avec le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil. Les concentrations de l'ARN du VIH-1 obtenues chez ces patients étaient durables pendant les 48 semaines.

On dispose de données limitées concernant les patients qui exprimaient initialement certaines mutations primaires de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des mutations de multirésistance aux médicaments. Toutefois, les patients qui exprimaient la mutation K65R (n = 6) ou la mutation L74V sans mutations associées à la zidovudine (n = 6) ont semblé présenter une réponse virologique réduite au fumarate de ténofovir disoproxil.

La présence initiale d'au moins une mutation de résistance aux inhibiteurs de la protéase du VIH ou aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse n'a pas semblé avoir d'effet sur la réponse virologique au fumarate de ténofovir disoproxil. Une résistance croisée au fumarate de ténofovir disoproxil et aux inhibiteurs de la protéase du VIH-1 est peu probable en raison des différents enzymes viraux ciblés.

Dans le cas des patients ayant déjà suivi un traitement, une réduction de la sensibilité au ténofovir de plus de 1,4 fois (médiane : 2,7) a été observée chez 14 des 304 (4,6 %) patients sous fumarate de ténofovir disoproxil en échec virologique à la 96<sup>e</sup> semaine. Une analyse génotypique des isolats résistants a identifié une mutation génique de la transcriptase inverse du VIH-1 entraînant la substitution de l'acide aminé K65R.

### **Analyses phénotypiques du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients ayant déjà suivi un traitement antirétroviral (études 902 et 907)**

La réponse virologique au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil a été évaluée en fonction du phénotype initial (N = 100) chez des patients participant aux essais 902 et 907 qui avaient déjà été traités. L'analyse phénotypique du VIH au départ chez des patients participant aux études 902 et 907 a montré une corrélation entre la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir

disoproxil et la réponse au traitement par ce médicament. Le tableau XXV présente la variation de l'ARN du VIH-1 selon la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil.

**Tableau XXV — Variation de l'ARN du VIH-1 à la 24<sup>e</sup> semaine selon la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil (sujets en intention de traiter)<sup>1</sup>**

Sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil <sup>2</sup>	Variation de l'ARN-VIH <sup>3</sup> (N)
≤ 1	-0,74 (35)
> 1 et ≤ 3	-0,56 (49)
> 3 et ≤ 4	-0,3 (7)
≤ 4	-0,61 (91)
> 4	-0,12 (9)

1. La sensibilité au ténofovir a été déterminée par le test de résistance Antivirogram<sup>MC</sup> (Virco) fondé sur des phénotypes recombinants.

2. Degré de variation de la sensibilité par rapport au type sauvage.

3. Variation moyenne de l'ARN du HIV-1 du début de l'étude à la 24<sup>e</sup> semaine (DAVG<sub>24</sub>), exprimée en log<sub>10</sub> copies/mL.

### **Analyses génotypiques du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral**

Des analyses génotypiques de patients en échec virologique ont montré que les mutations les plus fréquentes étaient associées à l'éfavirenz et à la lamivudine et qu'il n'existe aucune différence entre les groupes de traitement (étude 903). Une mutation K65R est apparue chez huit patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et chez deux patients du groupe stavudine. Parmi les huit cas de mutation K65R relevés dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil au cours des 144 semaines de l'étude, 7 sont survenues au cours des 48 premières semaines de traitement et la dernière, au cours de la 96<sup>e</sup> semaine. Un patient du groupe fumarate de ténofovir disoproxil a développé dans son virus la substitution K70E. Cinq de ces huit patients ont obtenu une maîtrise complète de la charge virale (< 50 copies/mL) après être passés à un nouveau régime thérapeutique comprenant un inhibiteur de la protéase en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse lors d'une période de suivi d'une durée médiane de 155 semaines. Les analyses génotypiques et phénotypiques n'ont révélé aucune autre voie de résistance au fumarate de ténofovir disoproxil.

Au cours de l'étude 934 (comparaison des associations fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine + éfavirenz et lamivudine/zidovudine + éfavirenz) une analyse de la résistance du VIH a été effectuée sur des isolats provenant de tous les patients qui présentaient une charge virale supérieure à 400 copies/mL à la 144<sup>e</sup> semaine ou qui ont abandonné le traitement précocement. La forme de résistance la plus fréquente était la résistance génotypique à l'éfavirenz, principalement la substitution K103N. Une résistance à l'éfavirenz a été observée chez 13 des 19 (68 %) patients analysés dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine et chez 21 des 29 (72 %) patients analysés dans le groupe sous zidovudine/lamivudine. La substitution M184V, laquelle est associée à la résistance à l'emtricitabine et à la lamivudine, a été observée chez 2/19 (11 %) des patients analysés dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine et chez 10 des 29 (34 %) patients analysés dans le groupe sous zidovudine/lamivudine.

Chez les patients qui n'ont jamais suivi de traitement et qui ont été traités par le fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine + éfavirenz, aucun des isolats du VIH des 19 patients analysés pour la résistance n'a présenté une sensibilité réduite au ténofovir ou révélé la présence de la substitution K65R ou K70E.

Dans l'étude 321 (adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans) (voir **ESSAIS CLINIQUES**), on a évalué les isolats de VIH-1 provenant de 43 patients qui présentaient une charge virale plasmatique  $\geq 400$  copies/mL en vue de détecter des substitutions associées à la résistance au ténofovir. Un patient présentait la substitution K65R à la 48<sup>e</sup> semaine.

## **Efficacité clinique chez le patient infecté par le VHB**

### **Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai**

**Hépatite B chronique AgHBe négative :** L'étude 0102 était une étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et avec témoin actif visant à comparer le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg) à l'adéfovir dipivoxil (10 mg) chez 375 patients AgHBe- (anti-HBe+), dont la majorité n'avait jamais reçu de traitement nucléosidique. Les patients avaient un âge moyen de 44 ans; parmi eux, 77 % étaient de sexe masculin, 25 % étaient asiatiques, 65 % étaient de race blanche, 17 % avaient déjà reçu un traitement par l'interféron alpha et 18 % avaient déjà reçu un traitement nucléosidique (16 % avaient déjà pris de la lamivudine). Au début de l'étude, les patients présentaient un score nécroinflammatoire de Knodell moyen de 7,8; la concentration plasmatique moyenne de l'ADN du VHB était de 6,9 log<sub>10</sub> copies/mL, et le taux moyen d'ALT sérique était de 140 U/L.

**Hépatite B chronique AgHBe positive :** L'étude 0103 était une étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et avec témoin actif visant à comparer le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg) à l'adéfovir dipivoxil (10 mg) chez 266 patients (AgHBe+) qui n'avaient jamais reçu de traitement nucléosidique. Les patients avaient un âge moyen de 34 ans; parmi eux, 69 % étaient de sexe masculin, 36 % étaient asiatiques, 52 % étaient de race blanche et 16 % avaient déjà reçu un traitement par l'interféron alpha. Au début de l'étude, les patients présentaient un score nécroinflammatoire de Knodell moyen de 8,4; la concentration plasmatique moyenne de l'ADN du VHB était de 8,7 log<sub>10</sub> copies/mL, et le taux moyen d'ALT sérique était de 147 U/L.

L'analyse principale des données a été réalisée après que tous les patients ont atteint 48 semaines de traitement.

**Tableau XXVI — Études 0102 et 0103 : Comparaison du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'adéfovir dipivoxil**

<b>Numéro de l'étude</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Sujets (N = 511)</b>	<b>Âge moyen (intervalle)</b>	<b>Sexe</b>
GS-US-174-0102	Étude à répartition aléatoire (2:1), à double insu et avec groupes parallèles	<p><b>Groupe 1 :</b> 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil 1 fois par jour par voie orale</p> <p><b>Groupe 2 :</b> 10 mg d'adéfovir dipivoxil 1 fois par jour par voie orale</p> <p>À double insu jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine</p> <p>Après la phase à double insu, les patients</p>	<p>N = 250</p> <p>N = 125</p> <p>AgHBe-; patients ayant déjà reçu ou n'ayant jamais reçu de traitement nucléosidique; ADN du VHB &gt; 10<sup>5</sup> copies/mL</p>	44 ans (18–69)	<p>Hommes : 77 %</p> <p>Femmes : 23 %</p>



		admissibles ont été autorisés à passer au fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert jusqu'à la 384 <sup>e</sup> semaine (8 ans)			
GS-US-174-0103	Étude à répartition aléatoire (2:1), à double insu et avec groupes parallèles	<p><b>Groupe 1 :</b> 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil 1 fois par jour par voie orale</p> <p><b>Groupe 2 :</b> 10 mg d'adéfovir dipivoxil 1 fois par jour par voie orale</p> <p>À double insu jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine</p> <p>Après la phase à double insu, les patients admissibles ont été autorisés à passer au fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert jusqu'à la 384<sup>e</sup> semaine (8 ans)</p>	<p>N = 176</p> <p>N = 90</p> <p>AgHBe-; patients ayant déjà reçu ou n'ayant jamais reçu de traitement nucléosidique; ADN du VHB &gt; 10<sup>6</sup> copies/mL</p>	34 ans (18–64)	<p>Hommes : 69 %</p> <p>Femmes : 31 %</p>

## Résultats des études

**Expérience chez les patients atteints d'hépatite compensée à la 48<sup>e</sup> semaine :** Chez les patients AgHBe- et AgHBe+, les études ont montré que le fumarate de ténofovir disoproxil était statistiquement supérieur en ce qui concerne le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité (réponse complète au traitement). Comparativement à l'adéfovir dipivoxil, le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à une proportion significativement plus grande de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/mL, comme le montre le tableau XXVII.

Dans l'étude 0103, une proportion significativement plus grande de patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil que de patients du groupe adéfovir dipivoxil présentait un taux d'ALT normalisé et une perte d'AgHBs.

**Tableau XXVII — Réponse histologique, virologique, biochimique et sérologique à la 48<sup>e</sup> semaine (études 0102 et 0103)**

	0102 (AgHBe-)		0103 (AgHBe+)	
	Fumarate de ténofovir disoproxil (n = 250)	Adéfovir dipivoxil (n = 125)	Fumarate de ténofovir disoproxil (n = 176)	Adéfovir dipivoxil (n = 90)
<b>Réponse complète (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologie</b> Réponse histologique (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>ADN du VHB (%)</b> < 400 copies/mL (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT(%)</b> ALT normalisé <sup>c</sup>	76	77	68**	54
<b>Sérologie (%)</b> Perte de l'AgHBe/ séroconversion	S.O.	S.O.	22/21	18/18
Perte de l'AgHBs/ séroconversion	0/0	0/0	3**/1	0/0

\* Valeur *p* vs adéfovir dipivoxil < 0,001; \*\* Valeur *p* vs adéfovir dipivoxil < 0,05; <sup>a</sup> Réponse complète définie comme une concentration d'ADN du VHB < 400 copies/mL et une amélioration du score nécroinflammatoire de Knodell ≥ 2 points sans aggravation de la fibrose de Knodell; <sup>b</sup> Amélioration du score nécroinflammatoire de Knodell ≥ 2 points sans aggravation de la fibrose de Knodell; <sup>c</sup> La population utilisée pour l'analyse de l'ALT normalisé comprenait seulement les patients dont le taux d'ALT était supérieur à la LSN au départ.

Le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à une proportion significativement plus grande de patients présentant une concentration d'ADN du VHB non détectable (< 169 copies/mL [ $< 29$  UI/mL]); la limite d'évaluation quantitative du test VHB Cobas Taqman de Roche par comparaison avec l'adéfovir dipivoxil (étude 0102 : 91 % vs 56 %,  $p < 0,001$ ; et étude 0103 : 69 % vs 9 %,  $p < 0,001$ ).

Lorsque les études 0102 et 0103 étaient combinées, la réponse initiale au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil était comparable chez les patients ayant déjà reçu un traitement nucléosidique (N = 51) et ceux qui n'en avaient jamais reçu (N = 375), ainsi que chez les patients dont le taux d'ALT était normal (N = 21) et ceux dont le taux d'ALT était anormal (N = 405). Quarante-neuf des 51 patients ayant déjà reçu un traitement nucléosidique avaient déjà été traités par la lamivudine. Soixante-treize pour cent des patients ayant déjà reçu un traitement nucléosidique et 69 % des patients qui n'en avaient jamais reçu ont obtenu une réponse complète au traitement; 90 % des patients ayant déjà reçu un traitement nucléosidique et 88 % qui n'en avaient jamais reçu ont vu leur taux d'ADN du VHB chuter à moins de 400 copies/mL. Tous les patients ayant un taux initial d'ALT normal et 88 % des patients ayant un taux initial d'ALT anormal ont vu leur taux d'ADN du VHB chuter à moins de 400 copies/mL.

Le fumarate de ténofovir disoproxil a eu une activité anti-VHB chez des patients infectés par le VHB qui présentaient des mutations liées à la résistance à la lamivudine.

L'étude ACTG 5127 était un essai contrôlé à répartition aléatoire et à double insu de 48 semaines portant sur l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg) à des patients coinfectés par le VIH-1 et l'hépatite B chronique qui avaient déjà pris de la lamivudine (90 % des patients étaient résistants à la lamivudine). La concentration sérique moyenne initiale de l'ADN du VHB chez les patients assignés aléatoirement au groupe fumarate de ténofovir disoproxil était de

9,45 log<sub>10</sub> copies/mL (N = 27). Le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil a été associé à une variation de la concentration sérique moyenne de l'ADN du VHB de -5,74 log<sub>10</sub> copies/mL par rapport au départ chez les patients pour lesquels on disposait de données à la 48<sup>e</sup> semaine (N = 18). De plus, 61 % des patients avaient un taux d'ALT normal à la 48<sup>e</sup> semaine.

**Expérience chez les patients présentant une répllication virale persistante à la 48<sup>e</sup> semaine :**

L'étude 0106 était une étude à répartition aléatoire et à double insu au cours de laquelle 53 patients ayant déjà reçu un traitement nucléosidique et présentant une répllication virale persistante après avoir reçu un traitement par l'adéfovir dipivoxil pendant 24 à 96 semaines ont été répartis aléatoirement pour recevoir une monothérapie par le fumarate de ténofovir disoproxil. De ce nombre, 81 % avaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/mL, 75 % avaient un taux d'ADN non détectable (< 169 copies/mL [ $< 29$  UI/mL]) et 41 % avaient un taux d'ALT normalisé à la 48<sup>e</sup> semaine.

**Expérience chez les patients présentant une fonction hépatique décompensée à la 48<sup>e</sup> semaine :**

L'étude 0108 était une étude comparative avec traitement de référence actif, à répartition aléatoire et à double insu, évaluant l'innocuité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil (N = 45) chez des patients ayant une fonction hépatique décompensée. Les patients présentaient un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) de 7, un taux moyen d'ADN du VHB de 5,8 log<sub>10</sub> copies/mL et un taux moyen d'ALT sérique de 61 U/l au début de l'étude. Quarante-deux pour cent (19/45) des patients avaient déjà suivi un traitement par la lamivudine d'au moins 6 mois et 9 patients sur 45 (20 %) présentaient au départ des substitutions conférant une résistance à la lamivudine et/ou à l'adéfovir.

Les deux paramètres d'innocuité principaux étaient l'abandon en raison d'un effet indésirable et une augmentation confirmée de la créatinine sérique de  $\geq 0,5$  mg/dL ou une diminution confirmée du phosphore sérique de  $< 2$  mg/dL.

Dans le groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, 3 patients sur 45 (7 %) ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable; 4 patients sur 45 (9 %) ont présenté une augmentation confirmée de la créatinine sérique de  $\geq 0,5$  mg/dL ou une diminution confirmée du phosphore sérique de  $< 2$  mg/dL, jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine. On a observé un taux d'ADN du VHB de  $< 400$  copies/mL chez 31 patients sur 44 (70 %) et un taux d'ALT normal chez 25 patients sur 44 (57 %). La variation moyenne du score CPT par rapport au départ était de -1; le score CPT moyen absolu était de 6 à la 48<sup>e</sup> semaine.

**Expérience au-delà de 48 semaines :** Dans le cadre des études 0102 et 0103, les patients qui ont complété 48 semaines de traitement à double insu par le fumarate de ténofovir disoproxil ou par l'adéfovir dipivoxil sont passés sans interruption au fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert. Dans le cadre des études 0102 et 0103, 93 % et 89 %, respectivement, des patients répartis de façon aléatoire et traités ont participé à l'étude en mode ouvert. Dans le cadre de l'étude 0102, 90 % et 88 % des patients qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir, respectivement, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'adéfovir dipivoxil ont complété 96 semaines de traitement. Dans le cadre de l'étude 0103, 82 % et 92 % des patients qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir, respectivement, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'adéfovir dipivoxil ont complété 96 semaines de traitement. Dans le cadre des études 0102 et 0103, 84 % et 73 %, respectivement, des patients qui ont pris part à la phase en mode ouvert ont poursuivi l'étude jusqu'à la 288<sup>e</sup> semaine. À la 96<sup>e</sup> et à la 288<sup>e</sup> semaine, la suppression virale ainsi que les réponses biochimique et sérologique se sont généralement maintenues avec le traitement continu par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Parmi les patients qui sont passés de l'adéfovir dipivoxil au fumarate de ténofovir disoproxil à la 48<sup>e</sup> semaine, le taux d'ADN du VHB a diminué rapidement chez ceux qui ne répondaient pas à l'adéfovir dipivoxil (ADN du VHB  $\geq$  400 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine) et est demeuré inférieur à 400 copies/mL chez les patients qui répondaient à l'adéfovir dipivoxil (ADN du VHB < 400 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine) (voir le tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII — Réponse virologique, biochimique et sérologique à la 96<sup>e</sup> et à la 240<sup>e</sup> semaine (études 0102 et 0103)**

Résultats <sup>a</sup>	0102 (AgHBe-)				0103 (AgHBe+)			
	Fumarate de ténofovir disoproxil <sup>f</sup> (n = 250)		Patients ayant passé de l'adéfovir dipivoxil au fumarate de ténofovir disoproxil <sup>f</sup> (n = 125)		Fumarate de ténofovir disoproxil <sup>f</sup> (n = 176)		Patients ayant passé de l'adéfovir dipivoxil au fumarate de ténofovir disoproxil <sup>f</sup> (n = 90)	
	96 semaines <sup>b</sup>	288 semaines <sup>d</sup>	96 semaines <sup>c</sup>	288 semaines <sup>e</sup>	96 semaines <sup>b</sup>	288 semaines <sup>d</sup>	96 semaines <sup>c</sup>	288 semaines <sup>e</sup>
<b>ADN du VHB &lt; 400 copies/mL [<math>&lt; 69</math> UI/mL]</b>	91 %	81 %	89 %	84 %	78 %	69 %	78 %	78 %
Patients ayant répondu à l'adéfovir dipivoxil à la 48 <sup>e</sup> semaine <sup>g</sup>	-	-	100 %	100 %	-	-	100 %	100 %
Patients n'ayant pas répondu à l'adéfovir dipivoxil à la 48 <sup>e</sup> semaine <sup>h</sup>	-	-	100 %	100 %	-	-	82 %	100 %
<b>ADN du VHB &lt; 169 copies/mL [<math>&lt; 29</math> UI/mL]</b>	90 %	81 %	89 %	84 %	74 %	68 %	76 %	78 %
<b>ALT</b> ALT <sup>i</sup> normalisé	72 %	70 %	68 %	74 %	65 %	52 %	74 %	70 %
<b>Sérologie</b> Perte d'AgHBe/séroconversion	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	26 %/ 23 %	38 %/ 27 %	26 %/ 22 %	41 %/ 33 %
Perte d'AgHBs/séroconversion	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>j</sup>	5 %/ 4 %	11 %/ 8 % <sup>k</sup>	6 %/ 5 %	10 %/ 8 % <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Calculés d'après un algorithme d'évaluation à long terme (analyse LTE-ITT) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 288<sup>e</sup> semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 288 semaines, sont inclus dans le dénominateur. L'analyse LTE-ITT comprend les données des sujets chez qui 200 mg de FTC

(1 fois par jour) a été ajouté au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert lors de la 72<sup>e</sup> semaine ou après.

<sup>b</sup> 48 semaines de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil à double insu suivies d'au plus 48 semaines de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert.

<sup>c</sup> 48 semaines de traitement par l'adéfovir dipivoxil à double insu suivies d'au plus 48 semaines de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert.

<sup>d</sup> 48 semaines de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil à double insu suivies d'au plus 240 semaines de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert.

<sup>e</sup> 48 semaines de traitement par l'adéfovir dipivoxil à double insu suivies d'au plus 240 semaines de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en mode ouvert.

<sup>f</sup> À la discrétion du clinicien, les patients ayant une concentration d'ADN du VHB  $\geq$  400 copies/mL à la 72<sup>e</sup> semaine ou après pouvaient recevoir un traitement de consolidation en mode ouvert combinant du fumarate de ténofovir disoproxil et 200 mg d'emtricitabine (association à doses fixes).

<sup>g</sup> Patients traités par de l'adéfovir dipivoxil pendant 48 semaines et dont l'ADN du VHB < 400 copies/mL selon les données observées (manquantes = exclues) (étude 0102, N = 68; étude 0103, N = 7).

<sup>h</sup> Patients traités par de l'adéfovir dipivoxil pendant 48 semaines et dont l'ADN du VHB  $\geq$  400 copies/mL selon les données observées (manquantes = exclues) (étude 0102, N = 29; étude 0103, N = 56).

<sup>i</sup> La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALT était supérieur à la LSN au début de l'étude.

<sup>j</sup> Une perte d'AgHBs confirmée a été observée jusqu'à la 288<sup>e</sup> semaine chez un patient, lequel a maintenu sa participation à la période de suivi sans traitement.

<sup>k</sup> Pourcentages cumulatifs obtenus par une analyse de Kaplan Meier (KM-ITT).

S.O. = sans objet.

On disposait de données appariées sur les biopsies de foie réalisées au départ et à la 240<sup>e</sup> semaine pour 348 des 489 patients qui faisaient encore partie des études 0102 et 0103 (tableau XXIX). Quatre-vingt-quinze pour cent (240/252) des patients sans cirrhose au départ et 99 % (95/96) des patients atteints de cirrhose au départ, soit n'ont pas observé de changement, soit ont observé une régression de leur fibrose (score de fibrose Ishak). Sur les 96 patients qui présentaient une cirrhose au départ (score de fibrose Ishak de 5-6), 25 % (24) n'ont pas vu de changement dans leur score de fibrose Ishak et 73 % (70) ont obtenu une régression de leur fibrose à la 240<sup>e</sup> semaine, leur score de fibrose Ishak ayant diminué d'au moins 2 points.

**Tableau XXIX Réponse histologique (%) chez les sujets présentant une AgHBe négative et une AgHBe positive à la 240<sup>e</sup> semaine par rapport au départ**

	Étude 0102 (HBeAg-)		Étude 0103 (HBeAg+)	
	Fumarate de ténofovir disoproxil N = 250 <sup>c</sup>	Patients ayant passé de l'adéfovir dipivoxil au fumarate de ténofovir disoproxil N = 125 <sup>d</sup>	Fumarate de ténofovir disoproxil N = 176 <sup>c</sup>	Patients ayant passé de l'adéfovir dipivoxil au fumarate de ténofovir disoproxil n = 90 <sup>d</sup>
Réponse histologique <sup>a,b</sup> (%)	87 [131/150]	85 [63/74]	88 [67/76]	90 [43/48]

a La population utilisée pour l'analyse histologique ne comprenait que les patients dont les résultats de la biopsie du foie étaient disponibles (données manquantes = exclusion) à la 240<sup>e</sup> semaine. La réponse après l'ajout d'emtricitabine est comprise (pour un total de 17 sujets dans les deux études).

b Amélioration du score nécroinflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans aggravation de la fibrose de Knodell.

c 48 semaines de traitement à double insu par le fumarate de ténofovir disoproxil suivies d'au plus 192 semaines de traitement en mode ouvert par le fumarate de ténofovir disoproxil.

d. 48 semaines de traitement à double insu par l'adéfovir dipivoxil suivies d'au plus 192 semaines de traitement en mode ouvert par le fumarate de ténofovir disoproxil.

### Patients présentant une hépatite B chronique résistant à la lamivudine :

L'étude GS-US-174-0121 visait à comparer l'innocuité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg) à celles d'un traitement antiviral (emtricitabine à 200 mg/fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg) non approuvé chez des sujets atteints d'une hépatite B chronique, de virémie (ADN VHB  $\geq$  1,000 IU/mL) et présentant des signes génotypiques de résistance à la lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M).

Après 96 semaines de traitement, 126 des 141 sujets (89 %) et 120 des 139 sujets (86,3 %) répartis aléatoirement pour recevoir, respectivement, du fumarate de ténofovir disoproxil et un agent de comparaison, présentaient < 400 copies/mL d'ADN du VHB, et 49 des 79 sujets (62 %) assignés au hasard au fumarate de ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALT normalisé. Parmi les 65 sujets AgHBe positifs assignés aléatoirement au fumarate de ténofovir disoproxil, 10 d'entre eux (15 %) présentaient une perte d'AgHBe et 7 d'entre eux (11 %), une séroconversion anti-HBe après 96 semaines.

## **Analyses génotypiques du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VHB (études 0102, 0103, 0106 et 0108)**

On a réalisé une analyse cumulative de la résistance génotypique chez les sujets des études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 qui ont suivi une monothérapie par le fumarate de ténofovir disoproxil durant au moins 24 semaines et qui présentaient encore une virémie (ADN du VHB  $\geq$  400 copies/mL) à la dernière visite évaluable de l'étude sur la monothérapie par le fumarate de ténofovir disoproxil. Sur les 612 sujets qui avaient pris du fumarate de ténofovir disoproxil en monothérapie pendant au moins 24 semaines (traitement cumulatif pouvant atteindre 288 semaines), 57 (9,3 %) présentaient une virémie. Dans l'ensemble, aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été décelée dans la polymérase du VHB (analyses génotypiques et phénotypiques). On disposait de données génotypiques sur les isolats appariés prélevés au début de l'étude et pendant le traitement pour 49 des 57 patients. La majorité de ceux-ci (33 sur 57, soit 58 %) ne présentaient aucun changement dans la polymérase du VHB par rapport aux isolats observés au début de l'étude, 12 sur 57 (21 %) présentaient des polymorphismes du site, et 4 sur 57 (7 %) avaient conservé ces changements du site.

Dans le cadre de l'étude 0106, 53 patients (dont 15 patients présentant des substitutions associées à une résistance à l'adéfovir ou à la lamivudine au début de l'étude) ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant 48 semaines. Des données de génotypage relatives aux isolats du VHB appariés obtenues au début de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 15 des 17 patients ayant une concentration d'ADN du VHB supérieure à 400 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Dans l'étude 0108, 45 patients (dont 9 patients présentant des substitutions de résistance à la lamivudine et/ou l'adéfovir lors de la sélection) ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant un maximum de 48 semaines. Les données génotypiques relatives aux isolats de VHB appariés obtenues au départ et pendant le traitement étaient disponibles pour 6 des 8 patients (ADN du VHB > 400 copies/mL). Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Dans l'étude 0121, 141 patients ayant présenté des substitutions de résistance à la lamivudine lors des tests de dépistage ont reçu un traitement par du fumarate de ténofovir disoproxil pendant un maximum de 96 semaines. Les données de génotypage des isolats du VHB appariés obtenues au début de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 6 des 9 patients qui présentaient plus de 400 copies/mL d'ADN du VHB lors de la dernière évaluation effectuée au cours du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil. Aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été décelée dans ces isolats.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE - VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)**

### **Activité contre le VIH-1**

Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant concurrence à son substrat naturel, le désoxyadénosine-5'-triphosphate et en s'incorporant à l'ADN,

ce qui interrompt l'élongation de la chaîne. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN-polymérase mammaliennes  $\alpha$  et  $\beta$  et de l'ADN-polymérase  $\gamma$  mitochondriale.

### **Activité anti-VIH *in vitro***

L'activité antivirale du ténofovir contre des isolats cliniques et des isolats de laboratoire du VIH-1 en culture cellulaire a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des mononucléaires du sang périphérique. Les valeurs de  $CI_{50}$  (concentration inhibitrice à 50 %) du ténofovir variaient de 0,04 à 8,5  $\mu M$ . Une activité antivirale allant d'additive à synergique a été observée dans le cadre d'études associant le ténofovir à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et à des inhibiteurs de protéase. De plus, le ténofovir s'est également avéré actif *in vitro* contre le VIH-2, avec une activité similaire à celle observée contre le VIH-1.

### **Résistance *in vitro***

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite au ténofovir ont émergé *in vitro*. Ces virus exprimaient une substitution K65R de la transcriptase inverse, entraînant une diminution de la sensibilité au ténofovir de 2 à 4 fois. De plus, une substitution K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir et a entraîné une sensibilité au ténofovir réduite à faible niveau.

### **Résistance croisée *in vitro***

Une résistance croisée a été découverte parmi certains inhibiteurs de la transcriptase inverse. Les substitutions K65R et K70E entraînent une sensibilité réduite à l'abacavir, à la didanosine, à l'emtricitabine, à la lamivudine et au ténofovir. L'activité *in vitro* du ténofovir contre des souches du VIH-1 avec des mutations de la transcriptase inverse associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) a été évaluée. Des mutations associées à la zidovudine ont également entraîné des réductions de la sensibilité à d'autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et la survenue de ces mutations a été signalée dans le cadre de polythérapie associant la stavudine et la didanosine. Une augmentation moyenne de 3,1 fois (de 0,8 à 8,4) la  $CI_{50}$  du ténofovir a été observée dans 20 échantillons présentant des mutations multiples associées à la zidovudine (moyenne de 3,3). Le VIH-1 résistant aux multinucléosides avec une mutation à insertion double T69S dans la transcriptase inverse présentait une sensibilité réduite au ténofovir. Le ténofovir a présenté une activité légèrement accrue contre le VIH-1 exprimant la mutation de résistance M184V.

### **Activité contre le VHB**

#### **Activité contre le virus de l'hépatite B *in vitro***

L'activité antivirale du ténofovir contre le VHB en culture cellulaire a été évaluée sur la lignée cellulaire HepG2 2.2.15. La valeur  $CE_{50}$  pour le ténofovir se situait entre 0,14 à 1,5  $\mu M$  avec une valeur  $CC_{50}$  (concentration cytotoxique de 50 %) de plus de 100  $\mu M$ . Le ténofovir diphosphate inhibe la polymérase recombinée de VHB avec un  $K_i$  (constante d'inhibition) de 0,18  $\mu M$ . Une activité contre le VHB allant d'additive à synergique a été observée dans le cadre d'études *in vitro* associant le ténofovir aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse anti-VHB suivants :

lamivudine, telbivudine et entécavir. Des effets allant d'additifs à légèrement synergiques ont été observés avec l'association de ténofovir et d'emtricitabine.

### **Résistance croisée *in vitro***

Une résistance croisée a été observée parmi les inhibiteurs de la transcriptase inverse du VHB.

Dans des essais cellulaires, le VHB de souches exprimant les mutations rtV173L, rtL180M et rtM204I/V, liées à la résistance à la lamivudine et à la telbivudine, a montré une sensibilité au ténofovir multipliée par 0,7 à 3,4 fois par rapport à celle du virus sauvage.

Comparativement au virus sauvage, les souches de VHB exprimant les mutations rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V et rtM250V, liées à la résistance à l'entécavir, ont montré une sensibilité au ténofovir multipliée par 0,6 à 6,9 fois.

Les souches de VBH exprimant les mutations rtA181V et rtN236T, liées à la résistance à l'adéfovir, ont montré une sensibilité au ténofovir de 2,9 à 10 fois plus élevée que celle du virus sauvage.

Les virus qui contiennent la mutation rtA181T sont demeurés sensibles au ténofovir, la valeur CE<sub>50</sub> étant 1,5 fois plus élevée que celle du virus sauvage.

## **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Le profil d'innocuité non clinique du fumarate de ténofovir disoproxil a été étudié chez les souris, les rats, les cobayes, les lapins, les chiens et les singes. Chez toutes les espèces, le ténofovir disoproxil a été hydrolysé en ténofovir après absorption. L'élimination du ténofovir s'effectue exclusivement par voie rénale, sans autres modifications métaboliques, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire.

### **Toxicité d'une dose unique**

L'administration de doses uniques a permis d'établir à 1500 mg/kg la dose sans effet chez le rat. Après administration de doses uniques à des chiens (270 mg/kg), une caryomégalie tubulaire rénale et/ou une basophilie légères ont été les seuls effets observés. L'administration par voie orale de doses uniques de fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas eu d'effet indésirable sur les évaluations fonctionnelles du système nerveux central chez des rats mâles (50 ou 500 mg/kg) ni sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire de chiens mâles conscients (30 mg/kg). Une évaluation des effets sur la fonction rénale a montré une augmentation de l'excrétion urinaire d'électrolytes et du volume des urines chez les rats ayant reçu 500 mg/kg de fumarate de ténofovir disoproxil; aucun effet n'a été observé à la dose de 50 mg/kg. On a observé une réduction de la vidange gastrique à la dose de 500 mg/kg/jour, mais aucun effet à la dose de 50 mg/kg/jour, chez des rats auxquels on a administré du fumarate de ténofovir disoproxil (0, 50 ou 500 mg/kg) pour évaluer les effets du charbon activé sur le transit gastro-intestinal.

### **Toxicité subaiguë et chronique**



D'après les résultats précliniques, le tube digestif, l'épithélium tubulaire rénal et les os sont les organes cibles de la toxicité.

### **Tube digestif**

La toxicité gastro-intestinale, observée principalement chez les rats, était liée à la dose, réversible et caractérisée par une inflammation de l'estomac et des intestins, une cytomégalie épithéliale dans le duodénum et le jéjunum et une atrophie villositaire de l'iléon chez les rongeurs.

### **Effets sur la fonction rénale**

La caryomégalie observée dans l'épithélium tubulaire rénal, un changement morphologique sans conséquence pathologique, était l'indicateur histologique le plus sensible d'un effet sur le rein et a été observée chez le rat, le chien et le singe. Chez le chien, l'espèce la plus sensible aux effets sur le rein, les altérations microscopiques additionnelles signalées après l'administration prolongée de fumarate de ténofovir disoproxil (10 mg/kg/jour pendant 42 semaines) comprenaient une nécrose cellulaire individuelle, une dilatation tubulaire, une dégénération/régénération, une accumulation des pigments et une néphrite interstitielle. Chez les chiens ayant reçu 30 mg/kg/jour de fumarate de ténofovir disoproxil, les changements biochimiques associés comprenaient une légère élévation du taux de créatinine sérique, une glycosurie, une protéinurie et une augmentation du débit d'urine. L'incidence et la gravité de la néphrotoxicité étaient liées à la dose.

### **Effets sur les os**

L'administration prolongée de fortes doses de ténofovir ou de fumarate de ténofovir disoproxil à des animaux de laboratoire a entraîné des altérations osseuses chez ces derniers. Une réduction minimale de la densité et du contenu minéral osseux a été observée chez des rats et des chiens ayant reçu, respectivement, des doses de 300 et 30 mg/kg/jour de fumarate de ténofovir disoproxil (6 et 10 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain). Des pathologies telles qu'une ostéomalacie et une hypophosphatémie ont été observées chez de jeunes singes ayant reçu 30 mg/kg/jour de ténofovir par voie sous-cutanée (25 fois l'exposition chez l'être humain). Aucun signe clinique ou radiographique d'un effet indésirable sur les os n'a été observé chez les singes recevant 10 mg/kg/jour de ténofovir par voie sous-cutanée pendant une longue période (ASC = 4 fois celle observée chez l'humain).

Les altérations osseuses observées chez les rats et les chiens n'ont pas toujours semblé être réversibles lors de la période de récupération. L'ostéomalacie était réversible chez les jeunes singes.

Des études conçues pour évaluer le mécanisme des effets sous-jacents sur les os indiquent que le ténofovir pourrait ne pas être directement lié à la toxicité osseuse. À ce jour, le mécanisme reste mal compris. Toutefois, des données indiquent que les effets sur les os pourraient être le résultat d'une déficience en phosphate liée au ténofovir, qui diminue l'absorption intestinale et/ou la réabsorption rénale du phosphate.

### **Pouvoir mutagène**

Les résultats relatifs au fumarate de ténofovir disoproxil dans le test de mutation bactérienne *in vitro* (test d'Ames) étaient équivoques (essai de mutations inverses chez *Salmonella-Escherichia coli* en présence d'enzymes microsomiales mammaliennes), mais des résultats positifs ont été obtenus dans

l'essai *in vitro* de mutations directes (TK+/-) dans des cellules L5178Y de lymphome de souris, avec ou sans activation métabolique. On a obtenu des résultats négatifs lors du test du micronoyau de cellules de souris *in vivo*, à des taux d'exposition plasmatique plus de 10 fois supérieurs à l'exposition chez l'humain.

### **Effets toxiques sur la reproduction**

Les effets toxiques sur la reproduction ont été évalués chez le rat et le lapin. L'administration de doses de fumarate de ténofovir disoproxil allant jusqu'à 600 mg/kg/jour n'a pas eu d'effets indésirables sur la fécondité ou la performance de reproduction générale des rats. Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas eu d'effets indésirables sur le développement embryofœtal des rats à des doses de 450 mg/kg/jour ni sur celui des lapins à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour. Lors d'une étude sur la toxicité périnatale et postnatale menée chez le rat, l'administration de doses toxiques pour la mère (450 mg/kg à 600 mg/kg) a entraîné une diminution de la survie et un léger retard de la maturation sexuelle dans la génération F1. Aucun effet indésirable sur la croissance, le développement, le comportement et les paramètres de reproduction n'a été observé par suite de l'administration de doses non toxiques pour la mère (150 mg/kg/jour).

### **Pouvoir carcinogène**

Des études sur le pouvoir carcinogène à long terme du fumarate de ténofovir disoproxil administré par voie orale ont été menées chez la souris et le rat. Dans l'étude chez la souris (60 souris/sexe/groupe), un mâle et deux femelles du groupe recevant 600 mg/kg/jour (15 fois l'exposition générale observée chez l'humain à la dose recommandée de 300 mg/kg/jour) ont présenté des tumeurs duodénales. Le mécanisme sous-jacent à cet effet demeure incertain, mais il se pourrait que ces tumeurs soient liées à la concentration locale élevée du médicament dans le tube digestif. Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée chez les souris des groupes recevant 100 ou 300 mg/kg/jour. Chez le rat (60 rats/sexe/groupe), aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liées au traitement n'a été observée chez les animaux ayant reçu 30, 100 ou 300 mg/kg/jour (soit environ 5 fois l'exposition chez l'humain).

## RÉFÉRENCES

1. Deeks, S. G., et al, Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Intravenous 9-{2-(R)-(Phosphonomethoxy)propyl}adenine, a Novel Anti-Human Immunodeficiency Virus (NIV) Therapy, in HIV-Infected Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Sept. 1998, p. 2380-2384.
2. Patricia Barditch-Crovo, Steven G. Deeks, Ann Collier, Sharon Safrin, Dion F.Coakley, Michael Miller, Brian P. Kearney, Rebecca L. Coleman, Patrick D. Lamy, James O. Kahn, Ian McGowan, Paul S. Lietman Phase I/II Trial of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiretroviral Activity of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults, *AAC*, Oct 2001, Vol 45, No 10, p 2733-2739
3. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, Chen SS, Miller MD, Isaacson E, and Cheng AK (2002) Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS*. (16:9) pp 1257-1263
4. Margot NA, Isaacson E, McGowan I, Cheng AK, Schooley RT, and Miller MD (2002) Genotypic and phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF. *AIDS*. (16:9) pp 1227-1235
5. Study 903: Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, and Cheng AK. Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs. Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral Naïve Patients: A 3 year Randomized Trial. (2004) *JAMA*. 292 (2): pp 191-201
6. Study 907: Squires K, Pozniak AL, Pierone G, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, Becker SL, Wulfsohn M, Miller MD, Toole JJ, Coakley DF and Cheng AK. (2003) Tenofovir DF in antiretroviral-experienced, nucleoside-resistant HIV-1 infected patients with incomplete viral suppression. *Annals of Internal Medicine* 139 (5): pp 313-320
7. Gallant, J.E., DeJesus, E., Arribas, J.R., Pozniak, A.L., Gazzard, B., Campo, R.E. et al. Tenofovir DF, Emtricitabine and Efavirenz versus Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz for HIV. *New Engl. J. Med.* 2006 (354): 251-260
8. EMEA Public Statement, Efficacy and safety concerns regarding the coadministration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread) and didanosine (ddI, Videx), 2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/6233105en.pdf>.
9. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Iniguez D, Ruiz I. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* 2005; 10: 171-177

10. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006; 44 (5):1110-6.
11. Benaboud, S., et al. 2011. Concentrations of Tenofovir and Emtricitabine in Breast Milk of HIV-1 Infected Women in Abidjan, Côte d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55: 1315-1317.
12. Monographie de Viread<sup>MD</sup>, Gilead Sciences Canada Inc., date de révision : 13 juin 2018, numéro de contrôle : 214437.
13. Étude comparative de la biodisponibilité (étude n° 110417) des comprimés Teva-Tenofovir à 300 mg et des comprimés Viread<sup>MD</sup> à 300 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr<sup>TEVA-TENOFOVIR</sup>

#### Comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

- TEVA-TENOFOVIR est un type de médicament appelé inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI).
- Utilisation dans le traitement de l'infection par le VIH : TEVA-TENOFOVIR est un traitement pour l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg (77 lb). TEVA-TENOFOVIR est toujours utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH pour traiter les personnes infectées par le VIH.

L'infection par le VIH détruit les cellules CD4 (cellules T), lesquelles sont importantes pour le système immunitaire. La destruction d'un grand nombre de cellules T entraîne le développement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

- Utilisation dans le traitement de l'hépatite B chronique : TEVA-TENOFOVIR est aussi utilisé pour traiter l'hépatite B chronique (une infection par le virus de l'hépatite B [VHB]) chez les adultes de 18 ans et plus.
- Si vous êtes infecté(e) à la fois par le VIH et par le VHB et que vous prenez TEVA-TENOFOVIR, votre professionnel de la santé devrait vous prescrire TEVA-TENOFOVIR en association avec d'autres médicaments anti-VIH (voir « **Utilisation appropriée de ce médicament** »).

#### Les effets de ce médicament :

##### *Traitement de l'infection par le VIH :*

- Chez les patients infectés par le VIH, TEVA-TENOFOVIR aide à bloquer la transcriptase inverse du VIH (enzyme) dont le VIH a besoin pour se multiplier. TEVA-TENOFOVIR diminue la quantité de VIH présente dans le sang (appelée charge virale).
- TEVA-TENOFOVIR ne guérit pas l'infection par le VIH ni

le SIDA. Les effets à long terme du TEVA-TENOFOVIR sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent TEVA-TENOFOVIR peuvent encore contracter des infections opportunistes ou d'autres complications associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes se développent à cause de l'affaiblissement du système immunitaire.

##### *Traitement de l'hépatite B chronique :*

- Chez les patients infectés par le VHB, TEVA-TENOFOVIR agit en faisant obstacle au fonctionnement normal des enzymes (ADN polymérase du VHB) qui sont essentiels au virus de l'hépatite B pour se reproduire. TEVA-TENOFOVIR peut aider à réduire la quantité de VHB dans votre corps en réduisant la capacité du virus à se multiplier et à infecter de nouvelles cellules du foie.
- On ne sait pas pendant combien de temps TEVA-TENOFOVIR peut aider votre hépatite. Parfois, les virus changent dans votre corps et les médicaments ne fonctionnent plus. C'est ce qu'on appelle la résistance.

TEVA-TENOFOVIR ne réduit pas le risque de transmission sexuelle ou sanguine du VIH ou du VHB à d'autres personnes. Il est important de ne pas avoir de relations sexuelles non protégées et de ne pas utiliser ou partager des aiguilles souillées.

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

- Ne prenez pas TEVA-TENOFOVIR si vous êtes allergique au TEVA-TENOFOVIR ou à l'un de ses ingrédients (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont :** »).

#### L'ingrédient médicinal est :

Le fumarate de ténofovir disoproxil.

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique, carmin, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-TENOFOVIR est offert en comprimés. Chaque comprimé contient 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil. Les comprimés sont en forme de capsule modifiée, sont recouverts d'une pellicule de couleur bleu pâle à bleu et portent la marque « 93 » sur un côté et « 7104 » sur l'autre côté. Chaque flacon, muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants, renferme 30 comprimés et un desséchant de silicagel sorbit (3 g) en forme de baril.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes**

- L'effet indésirable le plus grave pouvant survenir est le risque de lésions aux reins, y compris les lésions aux cellules du rein, l'inflammation des tissus du rein et l'insuffisance rénale. Il se peut que votre professionnel de la santé surveille votre fonction rénale avant et pendant votre traitement par TEVA-TENOFOVIR. Certains patients traités avec le fumarate de ténofovir disoproxil (un composant du TEVA-TENOFOVIR) ont présenté des troubles rénaux. Votre professionnel de la santé devra peut-être effectuer des analyses de sang additionnelles si vous avez déjà eu des troubles rénaux ou si vous devez prendre un autre médicament pouvant causer des troubles rénaux.
  - **Si vous êtes atteint(e) du virus de l'hépatite B ou si vous êtes infecté(e) à la fois par le VIH et par le VHB, des « poussées » d'hépatite B peuvent survenir** (au cours desquelles la maladie réapparaît de manière plus grave qu'avant) si vous arrêtez de prendre TEVA-TENOFOVIR. Ne cessez donc pas de prendre TEVA-TENOFOVIR sans l'avis de votre professionnel de la santé. Si vous cessez de prendre TEVA-TENOFOVIR, avertissez immédiatement votre professionnel de la santé de tout symptôme nouveau, anormal ou en voie d'aggravation que vous observez après l'arrêt du traitement. Après que vous aurez cessé de prendre TEVA-TENOFOVIR, votre professionnel de la santé devra continuer de surveiller votre état de santé et de procéder à des analyses sanguines pour vérifier votre fonction hépatique durant de nombreux mois.
  - TEVA-TENOFOVIR appartient à une classe de médicaments (les INTI) qui peut provoquer une affection appelée « acidose lactique » (accumulation d'acide dans le sang). Les symptômes pouvant indiquer la présence d'acidose lactique sont entre autres : sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort; malaises gastriques inhabituels ou inattendus; sensation de froid; vertiges ou étourdissements; rythme cardiaque soudainement lent ou irrégulier. Bien que rare, cet effet secondaire grave a parfois causé la mort.
  - Les personnes qui prennent TEVA-TENOFOVIR ou des médicaments semblables peuvent souffrir de troubles hépatiques graves. Une hypertrophie du foie (hépatomégalie) ou une stéatose hépatique (accumulation de graisses dans le foie) peuvent apparaître. Des symptômes non spécifiques, tels que le jaunissement de la peau et des yeux, des nausées, des vomissements et des douleurs à l'estomac, peuvent indiquer l'apparition de troubles hépatiques.
- L'acidose lactique ou des troubles hépatiques graves surviennent plus souvent chez les femmes, surtout si elles ont une surcharge pondérale importante. Vous devez consulter votre professionnel de la santé immédiatement si vous ressentez de tels symptômes pendant que vous prenez TEVA-TENOFOVIR. Si vous remarquez ces symptômes, arrêtez de prendre TEVA-TENOFOVIR et consultez un professionnel de la santé immédiatement.

- Le fumarate de ténofovir disoproxil a eu des effets nocifs sur les os des animaux. Le fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF) réduit la densité osseuse chez l'être humain. Consultez votre professionnel de la santé si vous ressentez une douleur aux os, subissez une fracture des os ou présentez d'autres complications osseuses. Si vous êtes atteint(e) de troubles osseux, vous pourriez discuter avec vos professionnels de la santé au sujet d'un apport complémentaire en calcium et en vitamine D.
- Ne prenez pas TEVA-TENOFOVIR si vous prenez déjà ATRIPLA® (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir), COMPLERA® (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir), DESCOVY® (emtricitabine/ténofovir alafénamide), GENVOYA® (elvitégravir/fumarate de ténofovir disoproxil/alafénamide (sous forme de hémifumarate)/emtricitabine/ cobicistat, ODEFSEY<sup>MC</sup> (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide), STRIBILD® (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil), TRUVADA® (emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) ou VEMLIDY<sup>MC</sup> (ténofovir alafénamide) , parce que ces médicaments contiennent les mêmes ingrédients actifs ou des ingrédients actifs similaires.
- Ne prenez pas TEVA-TENOFOVIR si vous n'avez pas déjà cessé votre traitement par HEPSERA® (adéfovir dipivoxil).

**AVANT de prendre TEVA-TENOFOVIR, mentionnez à votre professionnel de la santé si l'une ou l'autre des situations suivantes vous concernent :**

- **Vous êtes enceinte (ou si vous prévoyez le devenir) :** Les femmes enceintes ne doivent pas prendre TEVA-TENOFOVIR, sauf sur prescription du professionnel de la santé. Si vous prenez TEVA-TENOFOVIR pendant la grossesse, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé pour savoir comment vous inscrire au registre des grossesses sous antirétroviraux.
- **Vous allaitez (ou si vous prévoyez allaiter) :** Vous ne devez pas allaiter si vous prenez TEVA-TENOFOVIR. Le ténofovir est transmis à votre enfant par votre lait maternel. Vous ne devez pas allaiter étant donné le risque de transmettre le VIH ou le VHB à votre enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre enfant.
- **Vous avez d'autres troubles médicaux :** Vous devez informer votre professionnel de la santé de tout autre trouble médical, en particulier si vous êtes atteint(e) d'hépatite (inflammation du foie), de pancréatite (inflammation du pancréas) ou de troubles osseux ou rénaux.
- **Si vous êtes infecté(e) par le VIH.**
- **Vous prenez d'autres médicaments :** Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'ils soient livrés sous ordonnance ou en vente libre, y compris les suppléments nutritionnels.

### Autres mises en garde particulières :

Votre glycémie (taux de glucose) et vos taux de gras (lipides) dans le sang peuvent augmenter avec le traitement contre le VIH. Il se peut que votre médecin vous prescrive des analyses de sang.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Médicaments contenant de la didanosine (Videx<sup>®</sup>, Videx EC<sup>®</sup>). TEVA-TENOFOVIR peut augmenter la quantité de didanosine (Videx<sup>®</sup>) présente dans votre sang. **Vous devez peut-être faire l'objet d'un suivi étroit si vous prenez TEVA-TENOFOVIR en association avec des médicaments contenant de la didanosine (Videx<sup>®</sup>).** De plus, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de didanosine.

Reyataz (sulfate d'atazanavir), Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), Prezista<sup>®</sup> (darunavir), HARVONI<sup>®</sup> (lédipsavir/sofosbuvir), EPCLUSA<sup>®</sup> (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI<sup>MC</sup> (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) peuvent augmenter la quantité de fumarate de ténofovir disoproxil présente dans le sang, ce qui pourrait entraîner une augmentation des effets secondaires. Vous devez peut-être faire l'objet d'un suivi plus étroit si vous prenez TEVA-TENOFOVIR en association avec Reyataz<sup>®</sup> (sulfate d'atazanavir), Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), Prezista<sup>®</sup> (darunavir), HARVONI<sup>®</sup> (lédipsavir/sofosbuvir, EPCLUSA<sup>®</sup> (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI<sup>MC</sup> (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir). TEVA-TENOFOVIR peut diminuer la quantité de sulfate d'atazanavir présente dans le sang. Si vous prenez TEVA-TENOFOVIR et du sulfate d'atazanavir en association, vous devriez également prendre du ritonavir.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez rester sous la surveillance d'un professionnel de la santé pendant que vous prenez TEVA-TENOFOVIR. Vous ne devez pas modifier ou interrompre votre traitement sans consulter d'abord votre professionnel de la santé.

Suivez attentivement les directives et le schéma posologique donnés par votre professionnel de la santé.

Communiquez avec votre professionnel de la santé pour vous réapprovisionner lorsque votre provision de TEVA-TENOFOVIR commence à diminuer. Cela est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Le virus risque alors de développer une résistance au TEVA-TENOFOVIR et pourrait devenir plus difficile à traiter.

Si vous prenez TEVA-TENOFOVIR pour traiter votre VIH ou si vous êtes coinfecté(e) par le VIH et par le VHB et que vous prenez TEVA-TENOFOVIR, prenez toujours TEVA-TENOFOVIR en association avec d'autres médicaments anti-VIH. TEVA-TENOFOVIR et d'autres produits tels que TEVA-TENOFOVIR peuvent moins bien agir dans le futur si vous ne prenez pas TEVA-TENOFOVIR avec d'autres médicaments anti-VIH parce que vous pouvez développer une résistance à ces

médicaments.

Si vous êtes seulement infecté(e) par le VHB (sans le VIH), TEVA-TENOFOVIR peut être prescrit comme unique traitement pour le VHB.

Consultez votre professionnel de la santé au sujet du test de dépistage du VIH avant de commencer votre traitement avec TEVA-TENOFOVIR pour l'hépatite B chronique.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous. Ne donnez TEVA-TENOFOVIR à personne d'autre et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre.

### Dose habituelle chez l'adulte :

- La dose habituelle de TEVA-TENOFOVIR est de un comprimé de 300 mg par voie orale (par la bouche) une fois par jour.
- TEVA-TENOFOVIR peut être pris avec ou sans repas.

### Posologie habituelle pour les adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour l'infection au VIH :

- Poids corporel  $\geq 35$  kg ( $\geq 77$  lb) : Prendre un comprimé de TEVA-TENOFOVIR de 300 mg, une fois par jour par voie orale.
- TEVA-TENOFOVIR peut être pris avec ou sans aliments.

### Surdosage :

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

### Dose oubliée :

- Si vous manquez une dose de TEVA-TENOFOVIR, prenez-la aussitôt que possible, puis prenez la prochaine dose à l'heure prévue.
- Ne doublez pas la prochaine dose.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus fréquents du TEVA-TENOFOVIR sont les suivants :

- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Étourdissements

Les autres effets secondaires sont entre autres :

- Flatulence (gaz intestinaux)
- Réaction allergique, y compris l'œdème de Quincke (gonflement des vaisseaux sanguins), accompagnée de symptômes tels que l'éruption cutanée, les rougeurs, l'enflure

des mains, des jambes, des pieds, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge avec une difficulté à respirer

- Douleur à l'estomac
- Faiblesse
- Inflammation du pancréas
- Essoufflement
- Céphalées
- Éruption cutanée

Lors de la prise de médicaments contre le VIH, des changements du système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire) peuvent se produire. Votre système immunitaire peut être renforcé et commencer à lutter contre des infections qui se trouvaient dans votre organisme depuis longtemps, ou vous pouvez développer une maladie auto-immune selon laquelle votre système réagit à votre propre organisme, p. ex. maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), syndrome de Guillain- Barré (qui touche le système nerveux) ou polymyosite (qui touche les muscles) et cette maladie peut apparaître n'importe quand, parfois des mois après avoir commencé un traitement contre le VIH). Dans certains cas, les symptômes peuvent être graves; par conséquent, en cas de température élevée (fièvre), de douleurs dans les articulations ou les muscles, de rougeurs, d'éruptions cutanées, d'enflures, de fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et appelez votre professionnel de la santé
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Rare</b>			
<b>Effets : troubles rénaux</b> <b>Symptômes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miction accrue ou réduite ainsi que soif accrue</li> <li>• Enflure des jambes et des pieds</li> <li>• Sensation d'indolence et de fatigue</li> </ul>		√  √  √	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et
<b>Effet : acidose lactique</b> <b>Symptômes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême</li> <li>• Douleur musculaire inhabituelle</li> <li>• Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements</li> <li>• Sensation de froid, particulièrement aux bras et aux jambes</li> <li>• Vertiges ou étourdissements</li> <li>• Rythme cardiaque rapide ou irrégulier</li> </ul>		√  √  √  √  √  √	
<b>Très rare</b>			
<b>Effet : hépatotoxicité (graves troubles hépatiques) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de lipides dans le foie)</b> <b>Symptômes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux)</li> <li>• Urine foncée</li> <li>• Décoloration des selles</li> <li>• Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps</li> <li>• Nausées</li> <li>• Douleurs dans le bas-ventre</li> </ul>		√  √  √  √  √  √	
<b>Effet : poussées de l'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament</b> <b>Symptômes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux)</li> <li>• Urine foncée</li> <li>• Décoloration des selles</li> <li>• Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps</li> <li>• Nausées</li> <li>• Douleurs dans le bas-ventre</li> </ul>		√  √  √  √  √  √	

L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Vous pourriez être sujet(te) à l'acidose lactique ou à de troubles hépatiques graves si vous avez une surcharge pondérale importante (obésité) ou si vous prenez des analogues nucléosidiques, tels que TEVA-TENOFOVIR, depuis longtemps.

On a aussi rapporté de la douleur et de la faiblesse musculaire, de la douleur aux os et le ramollissement des os (contribuant



rarement à des fractures).

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-TENOFOVIR, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Comme tout médicament, gardez TEVA-TENOFOVIR hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez TEVA-TENOFOVIR entre 15 °C et 30 °C. Le médicament devrait rester stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Lorsque vous jetez des médicaments, veillez à ce qu'ils ne puissent pas être trouvés par des enfants.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

Dernière révision : 11 octobre 2018