

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PR MYLAN-TENOFOVIR DISOPROXIL

Comprimés (fumarate de ténofovir disoproxil)

300 mg

Mylan Std.

Agent antirétroviral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
le 13 janvier 2021

No de contrôle de la présentation :

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	34
SURDOSAGE.....	35
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	40
PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
ESSAIS CLINIQUES.....	43
VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)	58
TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	60
BIBLIOGRAPHIE	63
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....	65

PrMYLAN-TENOFOVIR DISOPROXIL

Comprimés fumarate de ténofovir disoproxil Mylan Std.

300 mg

Agent antirétroviral

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 300 mg	Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, et cellulose microcristalline. Le pelliculage contient: FD&C bleu n° 2, de l'hypromellose, le monohydrate de lactose, du dioxyde de titane et de la triacétine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Infection par le VIH-1

Mylan-Tenofovir Disoproxil (fumarate de ténofovir disoproxil) [TDF] 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

Mylan-Tenofovir Disoproxil 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, avec évidence de réplication virale active et élévation des niveaux d'alanine aminotransférase (ALT) sérique ou évidence de fibrose du foie (d'après une biopsie du foie ou une procédure non évasive);
- une évidence de virus de l'hépatite B résistant à la lamivudine; ou
- une maladie hépatique décompensée.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur le ténofovir DF était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes.

Pédiatrie (patients de 12 à moins de 18 ans)

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

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

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Tenofovir Disoproxil (ténofovir DF) est contre-indiqué pour les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'un des composants du produit. Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la 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 fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le ténofovir DF, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux (**cf. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique.**

- **Aggravation de l'hépatite B post-traitement**

On a observé une exacerbation aiguë de l'hépatite chez certains patients infectés par le VHB qui ont cessé un traitement contre l'hépatite B, y compris le traitement par le ténofovir DF. La fonction hépatique doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement anti-hépatite B, y compris le traitement par le ténofovir DF. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu de reprendre un traitement anti-hépatite B (**cf. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, biliaire et 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 ténofovir DF en pratique clinique (**cf. 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 chez des patients infectés par le VIH ont montré que certains traitements qui contenaient 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.

Mylan-Tenofovir Disoproxil ne doit pas être utilisé en association avec :

- Des produits contenant du TDF (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, STRIBILD^{MD} ou TRUVADA^{MD}).
- Des produits contenant du ténofovir alafénamide (DESCOVY^{MD}, GENVOYA^{MD}, ODEFSEY^{MC} ou VEMLIDY^{MD}).
- De l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA^{MD})

Effets sur les os

Lors de l'Étude 903 de 144 semaines chez des patients infectés par le VIH et traités avec le ténofovir DF, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire et de la hanche par rapport aux valeurs de référence a été observée dans les groupes ténofovir DF et stavudine de l'étude. De plus, on a constaté une diminution de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire significativement plus élevée dans le groupe le ténofovir DF par rapport au 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 aux os, ostéocalcine sérique, télépeptide C sérique et télépeptide N urinaire) a été constatée, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. À l'exception de la phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ces changements ont produit des valeurs qui se sont maintenues à l'intérieur de la plage de valeurs de référence (**cf. EFFETS INDÉSIRABLES, Infection par le VIH-1, Étude 903**). Dans le cadre d'une étude clinique chez des sujets 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 au fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. Six adolescents traités par le ténofovir DF et un adolescent ayant reçu le placebo ont présenté une perte importante de DMO au niveau de la colonne lombaire (> 4 %) après 48 semaines. Sur les 28 sujets ayant reçu le ténofovir DF 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 au ténofovir DF ont augmenté le renouvellement osseux, ce qui est compatible avec les observations faites chez les adultes. On ignore les effets des variations de la DMO et des marqueurs biochimiques liées au fumarate de ténofovir disoproxil sur la santé des os à long terme et le risque de fractures futures.

On a rapporté des cas d'ostéomalacie (associée à la tubulopathie proximale rénale et contribuant rarement aux fractures) en association avec l'utilisation de ténofovir DF (cf. **EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance**).

La surveillance des os doit être envisagée chez les patients qui ont des antécédents de fracture pathologique ou qui risquent d'être atteints d'ostéopénie, comme les patients co-infectés par le VHB et le VIH ou les patients suivant une corticothérapie à long terme. L'effet d'un apport complémentaire en calcium et en vitamine D n'a pas été étudié, mais un tel apport ne peut être que bénéfique à tous les patients. Une présomption d'anomalie osseuse doit donner lieu à des examens appropriés.

Carcinogénèse, mutagenèse, baisse de la fertilité

Une étude de cancérogénicité à long terme menée sur des rats a montré l'absence de potentiel cancérogène du TDF par voie orale. Une étude de cancérogénicité buccale à long terme menée sur des souris a montré une faible incidence de tumeurs duodénales, jugées comme vraisemblablement liées à la concentration locale élevée du médicament dans le tube digestif à la dose élevée de 600 mg/kg/jour. L'incertitude demeure quant au mécanisme de formation des tumeurs chez les souris et la pertinence potentielle chez les humains.

Le TDF s'est révélé mutagène dans l'analyse *in vitro* des lymphomes chez la souris, tandis que le résultat d'un test de mutation bactérienne *in vitro* (test d'Ames) était négatif. Un test *in vivo* des micronoyaux chez la souris s'est révélé négatif pour le ténofovir DF disoproxil administré à des souris mâles par voie orale à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

Aucun effet sur la fertilité, les capacités d'accouplement ou les premiers stades de développement de l'embryon n'a été observé après l'administration de 600 mg/kg/jour de TDF à des rats mâles pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rats femelles pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au septième jour de la gestation. On a cependant observé une altération du cycle œstral chez les rats femelles. Une dose de 600 mg/kg/jour est équivalente à dix-neuf fois la dose humaine (en fonction de la surface corporelle).

Interactions médicamenteuses

Utilisation avec certains traitements contre le VHC

L'exposition au ténofovir est accrue lorsque ténofovir DF est administré en association avec HARVONI® (lédipasvir/sofosbuvir), EPCLUSA^{MD} (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI^{MC} (sofosbuvir/velpatasvir/voxilapévér). Les effets indésirables associés au TDF doivent être surveillés chez les patients recevant un régime posologique contenant du TDF en concomitance avec HARVONI, EPCLUSA ou VOSEVI, particulièrement chez ceux présentant un risque élevé de dysfonctionnement rénal (cf. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Utilisation avec la didanosine

Des études pharmacocinétiques ont montré que la coadministration de la didanosine et du TDF entraîne une élévation de 40 à 60 % de la C_{max} et de l'ASC de la didanosine (cf. Tableau 12). 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 TDF en association avec de la didanosine à une dose de 400 mg par jour (cf. **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 et pancréatique

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, y compris le TDF, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH. La majorité de ces cas ont été signalés chez des femmes. L'obésité et l'emploi prolongé d'analogues nucléosidiques pourraient constituer des facteurs de risque. Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à quelque patient et particulièrement aux patients qui présentent des facteurs de risque connus de maladie hépatique. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Le traitement au Mylan-Tenofovir Disoproxil doit être interrompu chez tout patient qui présente des signes cliniques ou dont les résultats d'analyse de laboratoire semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité grave (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée du

taux de transaminases).

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été observés durant des traitements combinés qui comprenaient le ténofovir DF. Il conviendra d'être prudent en cas d'administration d'analogues nucléosidiques (y compris Mylan-Tenofovir Disoproxil) à des patients qui présentent des antécédents de pancréatite ou des facteurs de risque de développement de pancréatite. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui présentent une pancréatite présumée.

Insuffisance hépatique

Le ténofovir et le ténofovir disoproxil ne sont pas métabolisés par les enzymes du foie. Aucun changement pharmacocinétique cliniquement pertinent n'a été observé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'innocuité et l'efficacité du TDF n'ont pas été établies ni particulièrement étudiées chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique qui suivent un traitement antirétroviral présentent un risque accru de subir des effets hépatiques indésirables graves et potentiellement fatals. En cas de thérapie antivirale concomitante contre l'hépatite B ou C, veuillez consulter également les renseignements pertinents sur le produit pour ces médicaments.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement anti-VHB, y compris le traitement par Mylan-Tenofovir Disoproxil, peut être lié à de graves exacerbations aiguës de l'hépatite. Les patients infectés par le VHB qui ont cessé leur traitement par le ténofovir DF devraient être surveillés de près et se soumettre aux suivis clinique et biochimique pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu de reprendre le traitement anti-hépatite B. Chez les patients ayant une maladie du foie avancée ou une cirrhose, l'exacerbation post-traitement de l'hépatite peut mener à la décompensation hépatique. Par conséquent, chez ces patients, l'arrêt du traitement sans instaurer un autre traitement anti- hépatite B n'est pas recommandé.

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Lors de la phase initiale du traitement, les patients infectés par le VIH qui répondent au traitement antirétroviral peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (comme des infections à MAC, CMV, PCP et TB) pouvant nécessiter une évaluation et un traitement supplémentaires.

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 TDF (**cf. EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance**).

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 le ténofovir DF dans la pratique clinique. La plupart de ces cas sont survenus chez des patients qui présentaient une maladie systémique 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 (**cf. EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On recommande que la clairance de la créatinine soit calculée chez tous les patients avant d'instaurer un traitement et lorsque approprié sur le plan clinique pendant le traitement par Mylan-Tenofovir Disoproxil. Une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée, du phosphore sérique, du glucose urinaire et des protéines urinaires doit être effectuée chez les patients à risque d'être atteints d'insuffisance rénale, y compris les patients qui ont déjà présenté des effets indésirables rénaux alors qu'ils prenaient HEPSERA.

Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas d'administration de Mylan-Tenofovir Disoproxil à des patients qui présentent des facteurs de risque connus de néphropathie et qui ont des antécédents de dysfonctionnement rénal. Toutefois, des cas d'insuffisance rénale ont également été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Il faut éviter l'utilisation de Mylan-Tenofovir Disoproxil en association avec un agent néphrotoxique ou si un agent néphrotoxique a été utilisé récemment.

Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez tous les patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min (**cf. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Adaptation posologique pour insuffisance rénale**). L'innocuité et l'efficacité de ces recommandations concernant l'ajustement de l'intervalle entre les administrations 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 Mylan-Tenofovir Disoproxil doivent être évalués en fonction du risque potentiel de toxicité rénale.

Populations particulières

Patients présentant une coinfection par le VIH et le virus de l'hépatite B

En raison du risque de développement de résistance par le VIH, Mylan-Tenofovir Disoproxil devrait seulement être utilisé chez les patients coinfectés par le VIH et par le VHB dans le cadre d'un traitement antirétroviral combiné approprié. Un test de détection des anticorps anti-VIH devrait être offert à tous les patients infectés par le VHB avant le début du traitement par Mylan-Tenofovir Disoproxil. Il est également recommandé que tous les patients infectés par le

VIH subissent un test pour établir la présence d'hépatite B chronique avant d'entreprendre un traitement par Mylan-Tenofovir Disoproxil.

Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez des femmes enceintes. Des études sur la reproduction effectuées sur des rats et des lapins à des doses allant respectivement jusqu'à 14 et à 19 fois la dose humaine (en fonction de la surface corporelle) n'ont indiqué aucun signe de trouble de la fertilité ou de dommage au fœtus causés par le ténofovir. Au cours d'une étude sur la toxicité périnatale et postnatale chez les rats, on a observé un sous-poids corporel chez les jeunes, une survie réduite et un retard de la maturation sexuelle à des doses maternotoxiques de 450 à 600 mg/kg (environ 14 à 19 fois la dose humaine, en fonction de la surface corporelle). 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 TDF que si les bienfaits potentiels sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Registre des grossesses sous antirétroviraux

Un registre des grossesses sous antirétroviraux a été ouvert afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent un traitement antirétroviral, y compris un traitement par Mylan-Tenofovir Disoproxil. Nous encourageons les fournisseurs de soins de santé à enregistrer les patientes en appelant le 1 800 258-4263.

Femmes allaitantes

Les femmes infectées par le VIH et par le VHB ne doivent pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission post-natale du VIH et du VHB. 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_{50} du ténofovir). On ne connaît pas les risques associés au ténofovir, notamment le risque de développer une résistance virale au ténofovir, chez les nourrissons allaités par des mères traitées avec du ténofovir DF. **Il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leurs nourrissons pendant le traitement par Mylan-Tenofovir Disoproxil étant donné le risque de transmission du VIH-1 et du VHB et le risque d'événements indésirables graves chez les nourrissons.**

Pédiatrie

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

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

Gériatrie

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur le ténofovir DF était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue de cas de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, d'affections concurrentes ou d'autres pharmacothérapies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux d'incidence des événements indésirables observés lors des essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux obtenus lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables obtenus lors d'essais cliniques aident à identifier les effets indésirables liés au médicament et à estimer les taux d'incidence.

Infection par le VIH-1

Essais cliniques : Plus de 12 000 patients ont été traités par le ténofovir DF, administré seul ou en association avec d'autres antirétroviraux, pendant des périodes allant de 28 jours à 215 semaines lors d'essais cliniques de phase I à III, ainsi que dans le cadre de programmes d'accès élargi. En tout, 1 544 patients ont reçu 300 mg le ténofovir DF par jour lors d'essais de phase I à III et plus de 11 000 patients ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre de programmes d'accès élargi.

Patients adultes prétraités

Étude 907 - Effets indésirables imputables au traitement : Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients recevant du ténofovir DF en association avec d'autres antirétroviraux lors d'essais cliniques comprennent des troubles gastro-intestinaux d'intensité légère ou modérée (tels que nausées, diarrhée, vomissements, flatulences). Moins de 1 % des patients ont interrompu leur participation aux études cliniques en raison de ces effets gastro-intestinaux indésirables (Étude 907).

Le tableau 1 récapitule les effets indésirables imputables au traitement observés lors des 48 premières semaines de l'Étude 907.

Tableau 1. Sélection d'effets indésirables imputables au traitement (classes 2 à 4) signalés chez 3 % et plus des patients dans tous les groupes de traitement lors de l'Étude 907 (de 0 à 48 semaines)

	Fumarate de ténofovir DF (N=368) (0–24 semaines)	Placebo (N=182) (0–24 semaines)	Fumarate de ténofovir DF (N=368) (0–48 semaines)	Patients passés du placebo au fumarate de ténofovir DF (N=170) (24–48 semaines)
État général				
Asthénie	7 %	6 %	11 %	1 %
Douleur	7 %	7 %	12 %	4 %
Céphalées	5 %	5 %	8 %	2 %
Douleur abdominale	4 %	3 %	7 %	6 %
Douleur dorsale	3 %	3 %	4 %	2 %
Douleur à la poitrine	3 %	1 %	3 %	2 %
Fièvre	2 %	2 %	4 %	2 %
Appareil digestif				
Diarrhées	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 %
Système respiratoire				
Pneumonie	2 %	0 %	3 %	2 %
Système nerveux				
Dépression	4 %	3 %	8 %	4 %
Insomnie	3 %	2 %	4 %	4 %
Neuropathie périphérique ¹	3 %	3 %	5 %	2 %
Étourdissements	1 %	3 %	3 %	1 %
Peau et extrémités				
Événements cutanés ²	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 pustuleuse, 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 recevant le ténofovir DF et dans le groupe recevant le placebo. Un résumé des anomalies biochimiques de classes 3 et 4 est donné au tableau 2.

Tableau 2. Anomalies biochimiques de classes 3 et 4 signalées chez 1 % et plus des patients traités au ténofovir DF lors de l'Étude 907 (de 0 à 48 semaines)

	Fumarate de ténofovir DF (N=368) (0-24 semaines) (%)	Placebo (N=182) (0-24 semaines) (%)	Fumarate de ténofovir DF (N=368) (0-48 semaines) (%)	Patients passés du placebo au ténofovir DF (N=170) (24-48 semaines) (%)
Toute anomalie biochimique de classe 3 et plus	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 (≥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 ³)	1 %	1 %	2 %	1 %

Patients adultes n'ayant jamais suivi de traitement

Étude 903 - Effets indésirables imputables au traitement : Les réactions indésirables observées lors d'une étude en double insu et à témoin actif, au cours de laquelle 600 patients n'ayant jamais suivi de traitement ont reçu du ténofovir DF (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 compatibles (avec l'ajout d'étourdissements) avec les réactions observées chez les patients prétraités (Tableau 3).

Des réactions indésirables d'intensité légère (classe 1), dont des étourdissements, de la diarrhée et des nausées, ont été fréquentes et l'incidence a été comparable dans les deux groupes de traitement.

Tableau 3. Sélection d'effets indésirables imputables au traitement (classes 2 à 4) signalés chez 5 % et plus des patients dans tous les groupes de traitement lors de l'Étude 903 (de 0 à 144 semaines)

	ténofovir DF + 3TC + EFV N=299	d4T + 3TC + EFV N=301
État général		
Céphalées	14 %	17 %
Douleur	13 %	12 %
Douleur dorsale	9 %	8 %
Fièvre	8 %	7 %
Douleur abdominale	7 %	12 %
Asthénie	6 %	7 %
Appareil digestif		
Diarrhées	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 ¹	1 %	5 %
Système respiratoire		
Pneumonie	5 %	5 %
Peau et extrémités		
Événements cutanés ²	18 %	12 %

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

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

Anomalies biochimiques : À l'exception de l'augmentation du taux de triglycérides, qui était plus fréquente dans le groupe recevant de la stavudine (14 %) par rapport au groupe recevant du ténofovir DF (3 %), les anomalies biochimiques observées dans le cadre de cette étude étaient de fréquence similaire dans le groupe recevant du fumarate de ténofovir disoproxil et dans le groupe recevant de la stavudine. Un résumé des anomalies biochimiques de classes 3 et 4 est donné au tableau 4.

Tableau 4. Anomalies biochimiques de classes 3 et 4 signalées chez 1 % et plus des patients traités au ténofovir DF lors de l'Étude 903 (de 0 à 144 semaines)

	ténofovir DF + 3TC + EFV N=299	d4T + 3TC + EFV N=301
Toute anomalie biochimique de classe 3 et plus	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 RBC/HPF)	7 %	7 %
Neutrophiles (<750/mm ³)	3 %	1 %
Triglycérides à jeun (>750 mg/dL)	1 %	9 %

Lors de l'Étude 903 qui s'est déroulée sur 144 semaines, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire et de la hanche par rapport aux valeurs de référence a été observée dans les deux groupes de l'étude. À la semaine 144, on a constaté un pourcentage moyen de la diminution de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire significativement plus élevé chez les patients dans le groupe recevant du ténofovir DF par rapport aux patients dans le groupe recevant de la stavudine (cf. Tableau 5). Dans les deux groupes de traitement, la plus grande partie de la réduction de la DMO est survenue au cours des 24 à 48 premières semaines de l'étude et cette diminution s'est maintenue jusqu'à la semaine 144. Vingt-huit pour cent (28 %) des patients traités au ténofovir DF (par rapport à 21 % des patients traités à la stavudine) ont perdu au moins 5 % de la DMO de la colonne et 7 % de la DMO de la hanche. Des fractures cliniquement pertinentes (excluant les doigts et les orteils) ont été signalées chez quatre patients du groupe du ténofovir DF et six patients du groupe de la stavudine. De plus, une augmentation importante des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ostéocalcine sérique, télépeptide C sérique et télépeptide N urinaire) a été constatée dans le groupe traité au ténofovir DF par rapport au groupe traité à la stavudine, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. Les taux sériques d'hormone parathyroïdienne et de vitamine D 1,25 étaient également plus élevés chez le groupe du ténofovir DF. À l'exception de la phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ces changements ont produit des valeurs qui se sont maintenues à l'intérieur de la plage de valeurs de référence. On ignore les effets des variations de DMO et de marqueurs biochimiques liées au ténofovir DF sur la santé des os à long terme et le risque de fractures futures.

Tableau 5. Variation de la densité minérale osseuse observée lors de l'Étude 903

	Pourcentage moyen de variation (\pm ET) jusqu'à la semaine 144 de la DMO	
	ténofovir df + 3TC + EFV	d4T + 3TC + 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 imputables au traitement : L'Étude 934 était une étude ouverte à témoin actif ayant pour but de comparer le ténofovir DF + EMTRIVA (emtricitabine) en association avec l'éfavirenz (N=257) ou Combivir^{MD} (lamivudine/zidovudine) en association avec l'éfavirenz (N=254) chez 511 patients qui n'avaient jamais suivi de traitement antirétroviral. Les effets indésirables qui ont été observés dans le cadre de cette étude étaient généralement comparables aux effets observés lors d'autres études effectuées chez des patients prétraités ou chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement (voir tableau 6).

Tableau 6. Sélection d'effets indésirables imputables au traitement (classes 2 à 4) signalés chez 3 % et plus des patients dans tous les groupes de traitement lors de l'Étude 934 (de 0 à 48 semaines)

	ténofovir DF +FTC+ EFV N=257	AZT/3TC+EFV N=254
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique Anémie	≤ 1 %	5 %
Troubles gastro-intestinaux Diarrhées 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 anormaux	4 % 4 % 4 %	7 % 5 % 3 %
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés Éruption cutanée	5 %	4 %

Les patients recevant un traitement durant les 144 semaines de l'Étude 934 ont signalé des événements indésirables d'une nature et d'une gravité similaire à ceux des 48 premières semaines.

Après 48 semaines, sept patients dans le groupe EMTRIVA + Ténofovir DF et cinq patients dans le groupe lamivudine/zidovudine avaient subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) des États-Unis (respectivement dix et six patients après 144 semaines). L'innocuité rénale, évaluée en fonction d'anomalies biochimiques, était semblable dans les deux groupes et aucun patient n'a interrompu le traitement par le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables rénaux. Aux semaines 48 et 144, la masse adipeuse totale des membres (mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie) était significativement moins élevée dans un sous-groupe de patients du groupe lamivudine/zidovudine par rapport au sous-groupe ténofovir/emtricitabine (voir tableau 7).

Tableau 7. Étude 934 - Masse adipeuse totale des membres aux semaines 48 et 144 (absorptiométrie à rayons X en double énergie)

	ténofovir DF + FTC + EFV N=51	AZT/3TC + EFV N=49
Semaine 48¹		
Masse adipeuse totale des membres (kg) (Moyenne ± E.T.)	8,9 ± 5,4	6,9 ± 3,9
Semaine 144²	N=145	N=124
Masse adipeuse totale des membres (kg) (Moyenne ± E.T.)	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 comparables aux anomalies biochimiques observées dans le cadre d'autres études (Tableau 8).

Tableau 8. Anomalies biochimiques de classes 3/4 signalées chez 1 % et plus des patients dans tous les groupes lors de l'Étude 934 (de 0 à 48 semaines)

	EMTRIVA+ ténofovir DF +EFV N=257	AZT/3TC+EFV N=254
Toute anomalie biochimique de classe 3 et plus	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 %
Hyperglycémie (>250 mg/dL)	1 %	1 %
Hématurie (>75 érythrocytes/champ)	2 %	2 %
Neutrophiles (>750/mm ³)	3 %	4 %
Triglycérides à jeun (>750 mg/dL)	4 %	2 %

Les anomalies biochimiques chez les patients suivant le traitement durant les 144 semaines de l'Étude 934 étaient comparables à celles observées au cours des 48 premières semaines de traitement.

Patients adolescents atteints du VIH-1

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude à répartition aléatoire (Étude 321) chez 87 patients adolescents atteints du VIH-1 (âgés de 12 à moins de 18 ans) qui ont reçu un traitement au ténofovir DF (N=45) ou le placebo (N=42) en association avec d'autres agents antirétroviraux, pendant 48 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients adolescents ayant reçu le traitement au ténofovir DF étaient semblables à ceux observés dans le cadre d'études cliniques chez les adultes.

Hépatite B chronique

Patients adultes

Les patients ayant une hépatite B chronique et une fonction hépatique compensée ont reçu un traitement en double insu par le ténofovir DF (N=426) ou HEPSERA (N=215) pendant 48 semaines dans les Études 0102 (AgHBe-) et 0103 (AgHBe+).

Les effets les plus courants du traitement par TDF (incidence ≥ 5 %) identifiés au cours de la période en double insu de 48 semaines, quelle que soit la gravité et sans tenir compte de la causalité, sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Effets indésirables^a imputables au traitement ($\geq 5\%$ chez les patients traités au TDF) dans les Études combinées GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 (0 à 48 semaines)

	ténofovir DF (N=426)	HEPSERA (N=215)
État général		
Douleur abdominale supérieure	7 %	5 %
Mal de dos	7%	5 %
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	9 %	3 %
Diarrhées	7 %	5 %
Troubles généraux		
Fatigue	9 %	7 %
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	10 %	11 %
Troubles du système nerveux		
Céphalées	13 %	14 %
Étourdissements	6%	3 %

^a sans tenir compte de la causalité ni de la gravité

Les effets indésirables d'un traitement administré de façon continue durant 288 semaines dans le cadre des Études 0102 et 0103 étaient conformes au profil d'innocuité du ténofovir DF.

Les événements indésirables observés dans le cadre d'une étude contrôlée, à répartition aléatoire et en double insu (Étude 0106), au cours de laquelle 105 patients préalablement traités par HEPSERA ont été traités au TDF pendant 48 semaines, étaient de nature similaire à ceux observés dans le cadre des Études 0102 et 0103.

Aucun nouvel effet indésirable, qui pourrait être associé au TDF par causalité, n'a pu être identifié lors d'une étude comparative avec traitement de référence, à double insu (Étude 0108) durant laquelle les patients avec une fonction hépatique décompensée ont reçu un traitement contenant du TDF (N=90) pendant un maximum de 48 semaines. Le nombre de sujets inscrits à cette étude n'était pas suffisamment grand pour permettre la détection des effets indésirables rares ou inattendus dans cette population de patients. Lors de cette étude, 7 des 90 patients (8 %) sous traitement contenant du TDF, y compris 4 patients sur 45 (9 %) sous fumarate de ténofovir disoproxil, ont présenté une augmentation confirmée du taux de créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dL ou une diminution confirmée du taux de phosphore sérique de < 2 mg/dL jusqu'à la semaine 48 (**voir ÉTUDES CLINIQUES pour des renseignements supplémentaires sur l'innocuité du fumarate de ténofovir disoproxil**).

Aucun nouvel effet indésirable au TDF n'a été identifié selon une étude à répartition aléatoire en double insu (Étude 0121) au cours de laquelle des patients résistants à la lamivudine ont reçu le traitement contenant du TDF (N = 280) pendant 96 semaines.

Anomalies biochimiques : Dans le cadre des Études 0102 et 0103, l'anomalie biochimique de classe 3 ou 4 la plus fréquente lors de la période en double insu de 48 semaines dans le groupe traité au ténofovir DF a été l'augmentation de l'ALT. Tous les patients présentant une augmentation de l'ALT imputable au traitement de classe 3 ou 4 présentaient un taux d'ALT de départ élevé. Un résumé des anomalies biochimiques de classe 3 et 4 est présenté au tableau 10.

Tableau 10. Anomalies biochimiques de classe 3 /4 signalées chez 1 % et plus des patients dans tous les groupes lors les Études combinées GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 (de 0 à 48 semaines)

	ténofovir DF N=426	HEPSERA N=215
Toute anomalie biochimique de classe 3 et plus	19 %	13 %
ALT (>5,00 x LSN)	10 %	6 %
AST (>5,00 x LSN)	4 %	4 %
Amylase sérique (>2,0 x LSN)	4 %	1 %
Glucose urinaire (≥3+)	3 %	1 %
Créatine kinase (≥10,0 x LSN)	2 %	3 %
Hyperglycémie (>250 mg/dL)	1 %	2 %

Les anomalies biochimiques de classe 3 et 4 étaient de nature et de fréquence similaires chez les patients poursuivant le traitement pendant 288 semaines dans le cadre de ces études. Dans l'ensemble, les anomalies biochimiques de classe 3 et 4 suivantes ont été signalées chez ≥ 1 % des sujets pendant le traitement par le ténofovir DF en 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 %).

Pharmacovigilance : Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation post-AMM (autorisation de mise sur le marché) de ténofovir DF. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence. Ces événements sont considérés comme des effets indésirables possibles en raison de leur gravité, du nombre de cas signalés ou du rapport de cause à effet possible avec le ténofovir DF.

<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, douleur abdominale
<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	Stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes du foie (communément AST, ALT, GGT)

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :

Éruption cutanée

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :

Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifeste par la douleur aux os et contribuant rarement aux fractures), faiblesse musculaire, myopathie

Troubles rénaux et urinaires :

Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie proximale rénale, névrite interstitielle (y compris des cas graves), diabète insipide néphrogénique, élévation de la créatinine, protéinurie, polyurie

Troubles généraux et troubles au point d'administration

Asthénie

Les effets indésirables suivants, énumérés par systèmes et appareils de l'organisme ci-dessus, semblent parfois concomitants avec la tubulopathie proximale rénale : la rhabdomyolyse, l'ostéomalacie (se manifeste par la douleur aux os et contribuant rarement aux fractures), l'hypokaliémie, la faiblesse musculaire, la myopathie, l'hypophosphatémie.

Dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients suivant un traitement concomitant par les AINS, on a rapporté trois cas d'insuffisance rénale dont on ne peut exclure un lien avec le ténofovir DF. Ces événements sont survenus principalement chez des patients présentant un cas médical complexe et souffrant d'une affection sous-jacente qui complique l'interprétation.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant une grave déficience immunitaire au début du traitement antirétroviral, une réaction inflammatoire aux agents pathogènes (actifs ou inactifs) peut se produire (**cf. MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

Chez les patients infectés par le VHB, des signes cliniques et de laboratoire d'exacerbations de l'hépatite se sont manifestés après l'arrêt du traitement anti-VHB (**cf. 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 (~ 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 significative d'un point de vue statistique, a été observée. Compte tenu des résultats des études *in vitro* et de

la voie d'élimination connue du ténofovir, le potentiel d'interactions médiées par le cytochrome CYP450 entre le ténofovir et d'autres médicaments est faible (cf. ODE 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 ténofovir DF administré en monothérapie et/ou en association, ou sont des interactions médicamenteuses possibles pouvant survenir avec ténofovir DF.

Tableau 11 Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes^a

Classe du médicament co-administré : nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Agents antirétroviraux:		
Didanosine	↑ didanosine	<p>Des études pharmacocinétiques ont montré que la coadministration de la didanosine et du TDF entraîne une élévation de 40 à 60 % de la C_{max} et de l'ASC de la didanosine (cf. Tableau 12). 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 TDF en association avec de la didanosine à une dose de 400 mg par jour.</p> <p>On recommande d'utiliser une dose réduite de Videx EC^{MD} (ddI EC) en coadministration avec ténofovir DF. Dans le cas d'une coadministration avec ténofovir DF, la monographie du produit du Videx EC^{MD} recommande l'utilisation d'une dose réduite de ddI-EC de 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. Dans le cas des patients adultes pesant moins de 60 kg dont la clairance de la créatinine est égale ou supérieure à 60 mL/min, la dose recommandée de ddI-EC est de 200 mg. On ne dispose d'aucune donnée sur l'adaptation posologique chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min ou pour la formulation de didanosine en comprimé tamponné (Videx^{MD}).</p> <p>On doit user de prudence lors de la coadministration d'une dose réduite de didanosine en association avec du ténofovir et un INNTI chez les patients qui n'ont jamais suivi de traitement et qui présentent une charge virale élevée au départ, car un tel emploi a été associé à des signalements de taux élevé d'échec virologique et d'émergence de résistance à un stade précoce. Il faut surveiller étroitement la réponse clinique, ainsi que tout effet indésirable associé à la didanosine chez tous les patients qui reçoivent du TDF et de la didanosine en concomitance.</p>
Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir	↑ ténofovir	Il a été montré que l'administration d'atazanavir/ritonavir, de darunavir/ritonavir et de lopinavir/ritonavir augmente la concentration de ténofovir (cf. Tableau 13). Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Une augmentation de la concentration de ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au

Lopinavir/ritonavir		TDF, y compris les troubles rénaux. Les effets indésirables associés au TDF doivent être surveillés chez les patients recevant atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir en association avec le TDF.
Atazanavir	↓ atazanavir	Le ténofovir diminue la concentration d'atazanavir (cf. Tableau 14). Bien que les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité soient limitées, il est recommandé d'éviter d'administrer l'atazanavir, sans ritonavir, en association avec du TDF. Le traitement recommandé est de 300 mg d'atazanavir et 100 mg de ritonavir dans le cas d'une association avec du TDF à raison de 300 mg (tous administrés en une dose quotidienne unique et pris avec de la nourriture).
Agents antiviraux contre l'hépatite C:		
Ledipasvir/sofosbuvir Sofosbuvir/velpatasvir	↑ ténofovir	L'exposition au ténofovir (cf. Tableau 13) est accrue lorsque le TDF est administré en association avec HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir), EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir). Les effets indésirables associés au TDF doivent être surveillés chez les patients recevant un régime poaologique contenant du TDF en association avec HARVONI, EPCLUSA ou VOSEVI.

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 ténofovir DF 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 Mylan-Ténofovir disoproxil ne doit pas être administré en association avec HEPSERA (adéfovir dipivoxil) (cf. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Médicaments sans interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec Ténofovir DF

Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été observée lorsque le TDF était administré en concomitance avec l'abacavir, l'émtricitabine, 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 (cf. Tableau 13 et Tableau 14).

Évaluation des interactions médicamenteuses

Des études sur les interactions médicament-médicament ont été menées sur ténofovir DF administré en monothérapie et/ou en association avec l'émtricitabine.

Le tableau 12 présente les effets de la didanosine en présence de ténofovir DF.

Le tableau 13 présente les effets des médicaments co-administrés sur l'exposition de ténofovir DF. Le tableau 14 présente les effets de ténofovir DF sur l'exposition des médicaments co-administrés.

Tableau 12. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine en présence de ténofovir DF

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

¹ Voir les **PRÉCAUTIONS** concernant l'emploi de la didanosine avec ténofovir DF

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 13. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir¹ en présence du médicament coadministré

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ² (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Abacavir	300, une fois	8	↓ 8 (↓ 24 à ↑ 12)	↑ 4 (↓ 14 à ↑ 26)	NC
Sulfate d'atazanavir ³	400 une fois par jour x 14 jours	33	↑ 14 (↑ 8 à ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 à ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 à ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir ³	300/100 une fois par jour	12	↑ 34 (↑ 20 à ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 à ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 à ↑ 36)
Darunavir/Ritonavir ⁴	300/100 deux fois par jour	12	↑ 24 (↑ 8 à ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 à ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 à ↑ 57)
Didanosine (enrobage gastrorésistant)	400, une fois	25	↓ 2 (↓ 7 à ↑ 4)	↑ 2 (↓ 2 à ↑ 5)	NC
Didanosine (tamponnée) ⁴	250 ou 400 une fois par jour x 7 jours ⁵	14	↑ 1 (↓ 12 à ↑ 14)	↓ 5 (↓ 14 à ↑ 4)	↓ 22 (↓ 36 à ↓ 7)
Éfavirenz	600 une fois par jour x 14 jours	29	↑ 7 (↓ 4 à ↑ 17)	↓ 2 (↓ 8 à ↑ 3)	↑ 2 (↓ 9 à ↑ 12)
Emtricitabine	200 une fois par jour x 7 jours	17	↑ 3 (↓ 5 à ↑ 11)	0 (↓ 8 à ↑ 9)	↑ 2 (↓ 8 à ↑ 13)
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	NA	NA	NA
Indinavir	800 trois fois par jour x 7 jours	13	↑ 14 (↓ 3 à ↑ 31)	↑ 7 (↓ 5 à ↑ 19)	↓ 8 (↓ 7 à ↑ 22)
Lamivudine	150 deux fois par jour x 7 jours	15	↑ 2 (↓ 4 à ↑ 9)	↓ 3 (↓ 15 à ↑ 10)	↑ 8 (↑ 33 à ↑ 18)
Lédipasvir/ Sofosbuvir, ^{6,7}	90/400 une fois par jour x 10 jours	24	↑ 47	↑ 35	↑ 47

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ² (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
			(↑ 37 à ↑ 58)	(↑ 29 à ↑ 42)	(↑ 38 à ↑ 57)
Lédipasvir/ Sofosbuvir ^{6,8}		23	↑ 64 (↑ 54 à ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 à ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 à ↑ 70)
Lédipasvir/ Sofosbuvir ⁹	90/400 une fois par jour x 10 jours	15	↑ 79 (↑ 56 à ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 à ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 à ↑ 197)
Ledipasvir/ Sofosbuvir ¹⁰		14	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 à ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 à ↑ 110)
Lédipasvir/Sofosbuvir ¹¹	90/400 une fois par jour x 10	29	↑ 61 (↑ 51 à ↑ 72)	↑ 65 (↑ 59 à ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 à ↑ 126)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 deux fois par jour x 14 jours	24	↑ 33 (↑ 17 à ↑ 49)	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 40)	↑ 28 (↑ 7 à ↑ 49)
Nelfinavir	1 250 deux fois par jour x 14 jours	29	↓ 2 (↓ 9 à ↑ 5)	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 7)	↑ 9 (↑ 2 à ↑ 17)
Saquinavir/Ritonavir	1 000/100 deux fois par jour x 14 jours	35	↑ 15 (↑ 7 à ↑ 22)	↑ 14 (↑ 9 à ↑ 19)	↑ 23 (↑ 16 à ↑ 30)
Sofosbuvir ¹²	400 une fois par jour	16	↑ 25 (↑ 8 à ↑ 45)	↓ 2 (↓ 9 à ↑ 5)	↓ 1 (↓ 9 à ↑ 7)
Sofosbuvir/ Velpatasvir ¹³	400/100 une fois par jour	24	↑ 55 (↑ 43 à ↑ 68)	↑ 30 (↑ 24 à ↑ 36)	↑ 39 (↑ 31 à ↑ 48)
Sofosbuvir/ Velpatasvir ¹⁴		29	↑ 55 (↑ 45 à ↑ 66)	↑ 39 (↑ 33 à ↑ 44)	↑ 52 (↑ 45 à ↑ 59)
Sofosbuvir/ Velpatasvir ¹⁵		15	↑ 77 (↑ 53 à ↑ 104)	↑ 81 (↑ 68 à ↑ 94)	↑ 121 (↑ 100 à ↑ 143)
Sofosbuvir/ Velpatasvir ¹⁶		24	↑ 44 (↑ 33 à ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 à ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 à ↑ 92)
Sofosbuvir/ Velpatasvir ¹⁷		24	↑ 36 (↑ 25 à ↑ 47)	↑ 35 (↑ 29 à ↑ 42)	↑ 45 (↑ 39 à ↑ 51)
Sofosbuvir/ Velpatasvir ¹⁸		30	↑ 46	↑ 40	↑ 70

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ² (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
			(↑ 39 à ↑ 54)	(↑ 34 à ↑ 45)	(↑ 61 à ↑ 79)
Sofosbuvir/ Velpatasvir / Voxilaprévir ¹⁹	400/100/100 + voxilaprévir ²⁰ 100 une fois par jour	29	↑ 48 (↑ 36 à ↑ 61)	↑ 39 (↓ 32 à ↑ 46)	↑ 47 (↑ 38 à ↑ 56)
Tacrolimus	0,05 mg/kg deux fois par jour x 7 jours	21	↑ 13 (↑ 1 à ↑ 27)	↑ 6 (↓ 1 à ↑ 13)	↑ 11 (↑ 4 à ↑ 18)

1. Les patients ont reçu 300 mg de ténofovir DF une fois par jour.
2. Augmentation = ↑; diminution = ↓; ND = non disponible; NC = non calculé.
3. Information posologique pour le REYATAZ^{MD} (Bristol-Myers Squibb).
4. Comprend quatre patients pesant moins de 60 kg qui ont reçu 250 mg de ddI.
5. Poids inférieur à 60 kg : 250 mg, poids égal ou supérieur à 60 kg : 400 mg
6. Données obtenues après l'administration simultanée d'HARVONI. 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/TDF coadministré avec HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir).
8. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma darunavir/ritonavir + emtricitabine/TDF coadministré avec HARVONI.
9. Étude menée avec ATRIPLA (éfavirenz/emtricitabine/TDF) coadministré avec HARVONI.
10. Étude menée avec COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/TDF) coadministré avec HARVONI.
11. Étude menée avec emtricitabine/TDF + dolutégravir coadministré avec HARVONI.
12. Étude menée avec ATRIPLA coadministré avec SOVALDI^{MD} (sofosbuvir).
13. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma atazanavir/ritonavir + emtricitabine/TDF coadministré avec EPCLUSA.
14. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma darunavir/ritonavir + emtricitabine/TDF coadministré avec EPCLUSA.
15. Étude menée avec ATRIPLA (éfavirenz/emtricitabine/TDF) coadministré avec EPCLUSA.
16. Étude menée avec COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/TDF) coadministré avec EPCLUSA.
17. Étude menée avec STRIBILD (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/TDF) coadministré avec EPCLUSA.
18. Administré selon le schéma raltégravir + emtricitabine/TDF coadministré avec EPCLUSA.
19. Comparaison fondée sur les expositions en cas d'administration sous forme d'association darunavir/ritonavir+emtricitabine/TDF.
20. Étude menée avec 100 mg de voxilaprévir additionnels pour obtenir des expositions au voxilaprévir espérées chez les patients infectés par le VHC.

Table 14. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré en présence de ténofovir DF

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ¹ (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Abacavir	300, une fois	8	↑ 12 (↓ 1 to ↑ 26)	↑ 11 (↑ 4 to ↑ 19)	NC
Atazanavir	400 une fois par jour x 14 jours	34	↓ 21 (↓ 27 to ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 to ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 to ↓ 32)
Atazanavir ²	Atazanavir/ritonavir 300/100 une fois par jour x 42 jours	10	↓ 28 (↓ 50 to ↑ 5)	↓ 25 ³ (↓ 42 to ↓ 3)	↓ 23 ³ (↓ 46 to ↑ 10)
Éfavirenz	600 une fois par jour x 14 jours	30	↓ 4 (↓ 9 to ↑ 1)	↓ 3 (↓ 7 to 0)	↓ 7 (↓ 13 to ↓ 1)
Emtricitabine	200 une fois par jour x 7 jours	17	↓ 4 (↓ 13 to ↑ 6)	↑ 7 (0 to ↑ 4)	↑ 20 (↑ 12 to ↑ 29)
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	ND	↑ 13 (↑ 11 to ↑ 15)	ND
Indinavir	800 trois fois par jour x 7 jours	12	↓ 6 (↓ 23 to ↑ 10)	↓ 2 (↓ 12 to ↑ 8)	↑ 43 (↓ 45 to ↑ 130)
Lamivudine	150 deux fois par jour x 7 jours	15	↓ 29 (↓ 39 to ↓ 19)	↓ 10 (↓ 17 to ↓ 3)	↑ 17 (↑ 3 to ↑ 32)
Lédipasvir	Lédipasvir/Sofosbuvir 90/400 une fois par jour x 10 jours ^{9,10}	24	↑ 68 (↑ 54 to ↑ 84)	↑ 96 (↑ 74 to ↑ 121)	↑ 118 (↑ 91 to ↑ 150)
Sofosbuvir			↑ 1 (↓ 12 to ↑ 15)	↑ 11 (↑ 2 to ↑ 21)	NC
GS-331007 ⁸			↑ 17 (↑ 12 to ↑ 23)	↑ 31 (↑ 25 to ↑ 36)	↑ 42 (↑ 34 to ↑ 49)

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ¹ (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Lédipasvir	Lédipasvir/Sofosbuvir 90/400 une fois par jour x 10 jours ^{9,11}	23	↑ 11 (↓ 1 to ↑ 24)	↑ 12 (0 to ↑ 25)	↑ 17 (↑ 4 to ↑ 31)
Sofosbuvir			↓ 37 (↓ 48 to ↓ 25)	↓ 27 (↓ 35 to ↓ 18)	NC
GS-331007 ⁸			↑ 10 (↑ 4 to ↑ 16)	↑ 20 (↑ 16 to ↑ 24)	↑ 26 (↑ 20 to ↑ 32)
Lédipasvir	Lédipasvir/Sofosbuvir 90/400 une fois par jour x 10 jours ¹²	15	↓ 34 (↓ 41 to ↓ 25)	↓ 34 (↓ 41 to ↓ 25)	↓ 34 (↓ 43 to ↓ 24)
Sofosbuvir			↑ 3 (↓ 13 to ↑ 23)	↓ 6 (↓ 19 to ↑ 10)	NC
GS-331007 ⁸			↓ 14 (↓ 24 to ↓ 4)	↓ 10 (↓ 17 to ↓ 3) ↓	↑ 7 (↑ 2 to ↑ 13)
Lédipasvir	Lédipasvir/Sofosbuvir 90/400 une fois par jour x 10 jours ¹³	14	↑ 1 (↓ 5 to ↑ 7)	↑ 8 (↑ 2 to ↑ 15)	↑ 16 (↑ 8 to ↑ 25)
Sofosbuvir			↑ 5 (↓ 7 to ↑ 20)	↑ 10 (↑ 1 to ↑ 21)	NC
GS-331007 ⁸			↑ 6 (↑ 1 to ↑ 11)	↑ 10 (↑ 11 to ↑ 19)	↑ 18 (↑ 13 to ↑ 23)
Sofosbuvir	400/100 une fois par jour ¹⁴	24	↑ 12 (↓ 3 à ↑ 29)	↑ 22 (↑ 12 à ↑ 33)	NC
GS-331007 ⁸			↑ 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			↓ 38 (↓ 46 à ↓ 29)	↓ 28 (↓ 34 à ↓ 20)	NC

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ¹ (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
GS-331007 ⁸	400/100 une fois par jour ¹⁵	29	↑ 4 (↓ 1 à ↑ 8)	↑ 13 (↑ 8 à ↑ 18)	↑ 13 (↑ 6 à ↑ 19)
Velpatasvir			↓ 24 (↓ 35 à ↓ 11)	↓ 16 (↓ 28 à ↓ 2)	↑ 1 (↓ 13 à ↑ 18)
Sofosbuvir	400/100 once daily ¹⁶	14	↑ 38 (↑ 14 à ↑ 67)	↓ 3 (↓ 17 à ↑ 14)	NC
GS-331007 ⁸			↓ 14 (↓ 20 à ↓ 7)	↓ 10 (↓ 15 à ↓ 4)	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 7)
Velpatasvir			↓ 47 (↓ 57 à ↓ 36)	↓ 53 (↓ 61 à ↓ 43)	↓ 57 (↓ 64 à ↓ 48)
Sofosbuvir	400/100 une fois par jour ¹⁷	24	↑ 9 (↓ 5 à ↑ 25)	↑ 16 (↑ 9 à ↑ 24)	NC
GS-331007 ⁸			↓ 4 (↓ 10 à ↑ 1)	↑ 4 (0 à ↑ 7)	↑ 12 (↑ 7 à ↑ 17)
Velpatasvir			↓ 4 (↓ 15 à ↑ 10)	↓ 1 (↓ 12 à ↑ 11)	↑ 2 (↓ 9 à ↑ 15)
Sofosbuvir	400/100 une fois par jour ¹⁸	24	↑ 1 (↓ 15 à ↑ 19)	↑ 24 (↑ 13 à ↑ 37)	NC
GS-331007 ⁸			↑ 13 (↑ 7 à ↑ 18)	↑ 35 (↑ 30 à ↑ 40)	↑ 45 (↑ 38 à ↑ 52)
Velpatasvir			↑ 5 (↓ 7 à ↑ 19)	↑ 19 (↑ 7 à ↑ 34)	↑ 37 (↑ 22 à ↑ 54)
Sofosbuvir	400/100 une fois par jour ¹⁹	30	↑ 9 (↓ 3 à ↑ 23)	↑ 16 (↑ 7 à ↑ 25)	NC
GS-331007 ⁸			↓ 5 (↓ 9 à ↓ 2)	↑ 3 (0 à ↑ 6)	↑ 8 (↑ 4 à ↑ 13)
Velpatasvir			↓ 3 (↓ 13 à ↑ 8)	↓ 2 (↓ 12 à ↑ 10)	↓ 3 (↓ 13 à ↑ 7)
Sofosbuvir	400/100/100 + de voxilaprévir ²¹ 100 une		↓ 30 (↓ 38 à ↓ 22) ²²	↓ 22 (↓ 27 à ↓ 17) ²²	ND
GS-331007			↑ 6 (↑ 1 à ↑ 10) ²²	↑ 15 (↑ 12 à ↑ 19) ²²	ND

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ¹ (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Velpatasvir	fois par jour	29	↓ 22 (↓ 27 à ↓ 16) ²²	↓ 5 (↓ 12 à ↑ 2) ²²	↑ 16 (↑ 7 à ↑ 26) ²²
Voxilaprévir			↑ 72 (↑ 51 à ↑ 97) ²²	↑ 143 (↑ 115 à ↑ 175) ²²	↑ 300 (↑ 244 à ↑ 365) ²²
Lopinavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 deux fois par jour x 14 jours	24	↓ 14 (↓ 23 to ↓ 4)	↓ 12 (↓ 20 to ↓ 5)	↓ 11 (↓ 22 to ↑ 1)
Ritonavir			↓ 24 (↓ 46 to ↓ 3)	↓ 22 (↓ 34 to ↓ 9)	↓ 15 (↓ 32 to ↑ 2)
Méthadone ⁴	entre 40 et 110 une fois par jour x 14 jours ⁵	13	↑ 5 (↓ 3 to ↑ 14)	↑ 5 (↓ 2 to ↑ 13)	↑ 6 (↓ 3 to ↑ 15)
Nelfinavir	1 250 deux fois par jour x 14 jours	29	↓ 8 (↓ 15 to ↓ 1)	↓ 7 (↓ 15 to ↑ 2)	↑ 1 (↓ 15 to ↑ 19)
Metabolite M8			↓ 8 (↓ 16 to 0)	↓ 7 (↓ 17 to ↑ 5)	↓ 2 (↓ 16 to ↑ 15)
Norgestimate ⁶	Éthinylestradiol/ Norgestimate (Ortho- Tricyclen®) Une fois par jour x 7 jours	20	↓ 6 (↓ 13 to ↑ 1)	↓ 5 (↓ 9 to ↓ 1)	↓ 4 (↓ 8 to ↑ 1)
Éthinylestradiol			↓ 6 (↓ 12 to 0)	↓ 4 (↓ 9 to ↑ 1)	↓ 2 (↓ 9 to ↑ 6)
Ribavirin	600, une fois	22	↓ 5 (↓ 11 to ↑ 1)	↑ 12 (↑ 6 to ↑ 17)	NC
Saquinavir	1 000/100 deux fois par jour x 14 jours	32	↑ 22 (↑ 6 to ↑ 41)	↑ 29 ⁷ (↑ 12 to ↑ 48)	↑ 47 ⁷ (↑ 23 to ↑ 76)
Ritonavir			↑ 10 (↓ 5 to ↑ 28)	↑ 11 (0 to ↑ 22)	↑ 23 (↑ 3 to ↑ 46)

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ¹ (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 une fois par jour x 10 jours ²⁰	16	↓ 19 (↓ 40 to ↑ 10)	↓ 6 (↓ 24 to ↑ 16)	NC
GS-331007 ⁸			↓ 23 (↓ 30 to ↓ 16)	↓ 16 (↓ 24 to ↓ 8)	NC
Tacrolimus	0,05 mg/kg deux fois par jour x 7 jours	21	↑ 3 (↓ 3 to ↑ 9)	↑ 4 (↓ 3 to ↑ 11)	↑ 10 (↑ 2 to ↑ 17)

1. Augmentation = ↑; diminution = ↓; ND = non disponible; NC = non calculé.

2. Information posologique pour le REYATAZ^{MD} (Bristol-Myers Squibb).

3. Chez les patients infectés par le VIH, l'ajout de TDF à l'atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg a donné des valeurs d'ASC et de C_{min} d'atazanavir qui étaient respectivement 2,3 et 4 fois plus élevées que les valeurs observées lorsque l'atazanavir 400 mg était administré seul.

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 ténofovir DF.

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 rapportée.

6. Les taux d'exposition à l'éthinylestradiol et au 17-désacétyl norgestimate (métabolite pharmacologiquement actif) étaient équivalents lors de l'administration avec ou sans ténofovir DF.

7. On ne s'attend pas à ce que l'augmentation de l'ASC et de la C_{min} ait une importance clinique; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose lors d'une administration conjointe de TDF et de saquinavir potentialisé par le ritonavir.

8. Le métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.

9. Données obtenues après l'administration simultanée d'HARVONI. 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/TDF.

11. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma darunavir/ritonavir + emtricitabine/TDF.

12. Étude menée avec ATRIPLA (éfavirenz/emtricitabine/TDF) coadministré avec HARVONI.

13. Étude menée avec COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/TDF) coadministré avec HARVONI.

14. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma atazanavir/ritonavir + emtricitabine/TDF coadministré avec EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).

15. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma darunavir/ritonavir + emtricitabine/TDF coadministré avec EPCLUSA.

16. Étude menée avec ATRIPLA (éfavirenz/emtricitabine/TDF) coadministré avec EPCLUSA.

17. Étude menée avec COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/TDF) coadministré avec EPCLUSA.

18. Étude menée avec STRIBILD (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/TDF) coadministré avec EPCLUSA.

19. Comparaison basée sur des expositions en cas d'administration selon un schéma raltégravir + emtricitabine/TDF coadministré avec EPCLUSA.

20. Étude menée avec ATRIPLA coadministré avec SOVALDI (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/TDF.

Interactions médicament-aliment

Mylan-Tenofovir Disoproxil peut être pris seul ou avec des aliments. L'administration de

Mylan-Tenofovir Disoproxil à la suite d'un repas riche en lipides (~700 à 1000 kcal contenant 40 à 50 % de lipides) augmente la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC_{0-∞} du ténofovir d'environ 40 % et une augmentation de la C_{max} d'environ 14 % (**cf. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets des aliments sur l'absorption orale**).

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

Les interactions du ténofovir DF avec des médicaments à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-essai en laboratoire

Les interactions du ténofovir DF avec des essais en laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

Pour le traitement du VIH ou de l'hépatite B chronique : la dose de Mylan-Tenofovir Disoproxil (TDF) est de 300 mg, administrée par voie orale une fois par jour, avec ou sans aliments.

Dans le traitement de l'hépatite B chronique, la durée optimale du traitement est inconnue. On peut cesser le Mylan-Tenofovir Disoproxil s'il y a une perte d'AgHBs ou la séroconversion AgHBs.

Patients adolescents atteints du VIH-1 (âgés de 12 ans et plus)

Poids corporel ≥ 35 kg (≥ 77 lb) : Prendre un comprimé de Mylan-Tenofovir Disoproxil de 300 mg, une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture.

Adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale

Des expositions médicamenteuses beaucoup plus importantes se sont produites lorsque le ténofovir DF a été administré à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (**cf. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**). Par conséquent, l'intervalle entre les administrations de Mylan-Tenofovir Disoproxil doit être adapté, conformément aux recommandations indiquées dans le tableau 15, chez les patients dont le taux initial de clairance de la créatinine est inférieur à 50 mL/min. Ces recommandations concernant l'adaptation de l'intervalle entre les administrations sont basées sur des données pharmacocinétiques à dose unique chez des sujets non infectés par le VIH et par le VHB en présence de divers degrés d'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale au stade ultime nécessitant une hémodialyse. L'innocuité et l'efficacité de ces recommandations concernant l'ajustement de l'intervalle entre les administrations 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.

Aucune adaptation posologique des comprimés de ténofovir DF (300 mg) n'est nécessaire chez

les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min). Une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée, du phosphore sérique, du glucose urinaire et des protéines urinaires doit être effectuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (cf. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Tableau 15. Recommandations concernant l'ajustement de l'intervalle entre les doses chez les patients dont le taux de clairance de la créatinine a été modifié

	Clairance de la créatinine(mL/min) ¹			Patients sous hémodialyse
	≥ 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

1. Calculée à l'aide du poids corporel idéal (poids maigre).
2. Généralement, une administration par semaine, en partant du principe de trois séances d'hémodialyse hebdomadaires d'environ 4 heures. Mylan-Tenofovir Disoproxil 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 faire des recommandations posologiques pour les patients adolescents souffrant d'une insuffisance rénale.

Omission de dose

Si un patient oublie de prendre une dose au moment prévu, mais qu'il se souvient de cette dose le même jour, il doit prendre la dose oubliée immédiatement. La dose suivante doit être prise à l'heure prévue le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre deux doses de Mylan-Tenofovir Disoproxil en même temps pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

Pour gérer une surdose soupçonnée de médicament, veuillez vous adresser sans tarder à votre centre antipoison régional.

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses de ténofovir DF 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 TDF 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 un traitement de soutien standard doit être administré, au besoin. Il est possible d'administrer du charbon activé pour aider à éliminer tout médicament non absorbé.

Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. Après l'administration d'une dose unique de 300 mg de Mylan-Tenofovir Disoproxil, une session d'hémodialyse de 4 heures élimine environ 10 % de la dose de ténofovir administrée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mylan-Tenofovir Disoproxil (TDF) est un analogue du diester nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le TDF nécessite une hydrolyse initiale du diester (par les estérases non spécifiques du sang et des tissus) pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former du diphosphate de ténofovir, un strict terminateur de chaîne. Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH et de la polymérase du VHB en faisant compétition au substrat naturel désoxyadénosine-5'-triphosphate et, après incorporation dans l'ADN, par terminaison de la chaîne d'ADN.

Le diphosphate de ténofovir est un faible inhibiteur des ADN polymérases α et β et de l'ADN polymérase γ mitochondriale des mammifères.

Mylan-Tenofovir 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 ténofovir DF 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 dans le ténofovir DF chez des patients à jeun est d'environ 25 %. L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil après un repas riche en lipides accroît la biodisponibilité orale, augmente l' ASC_{∞} du ténofovir d'environ 40 % et la C_{max} d'environ 14 % (cf. **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 de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de CI_{50} du ténofovir étaient comprises dans l'intervalle de 0,04 à 8,5 μ M. Des effets qui vont d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant le ténofovir à des inhibiteurs sélectifs de l'intégrase du transfert de brins (elvitégravir ou raltégravir), à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, zalcitabine ou zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (delavirdine, éfavirenz, névirapine ou rilpivirine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. Le ténofovir présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (les valeurs de CI_{50} s'évaluaient de 0,5 à 2,2 μ M).

Les effets antiviraux du TDF administré en monothérapie ont été évalués en fonction de la réduction de la charge virale de VIH-1 et de la relation avec le dosage au cours d'études cliniques de phase 1 effectuées sur des patients infectés par le VIH-1 qui n'ont jamais suivi de

traitement et des patients prétraités. Des doses de TDF 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 log₁₀ copies/mL dans une population mixte qui comprenait des patients n'ayant jamais suivi de traitement et des patients prétraités qui ont reçu pendant 28 jours une dose quotidienne répétée de 300 mg de ténofovir DF (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 valeur CE₅₀ pour le ténofovir se situait entre 0,14 à 1,5 µM avec une valeur CC₅₀ (concentration cytotoxique à 50 %) de plus de 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 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). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été affectée par l'administration répétée dans le groupe recevant 1,0 mg/kg/jour, 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 1 320 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 TDF 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 compris entre 75 et 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 ténofovir DF est un pro-médicament, sous forme de diester soluble dans l'eau, du ténofovir DF, l'ingrédient actif. La biodisponibilité orale du ténofovir dans le fumarate de ténofovir

disoproxil chez des patients à jeun était d'environ 25 %. Après administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg de ténofovir DF à des patients infectés par le VIH à jeun, la concentration sérique maximale (C_{max}) est atteinte en $1,0 \pm 4,0$ heures. La C_{max} et l'ASC sont respectivement de 296 ± 90 ng/mL et de $2\,287 \pm 685$ ng•h/mL.

Distribution

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

Après administration par voie intraveineuse de ténofovir, environ 70 à 80 % la dose se retrouvait 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 ténofovir DF par voie orale (pris avec des aliments), 32 ± 10 % de la dose administrée se retrouve dans les urines sur une période de 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 ténofovir DF après un repas riche en lipides (~700 à 1 000 kcal contenant de 40 à 50 % de gras) accroît la biodisponibilité orale et augmente l'ASC_∞ du ténofovir d'environ 40 % et la C_{max} d'environ 14 %. 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 ± 119 ng/mL et de $3\,324 \pm 1\,370$ ng•h/mL suivant l'administration de doses répétées de 300 mg de ténofovir DF, pris une fois par jour avec des aliments, lorsque le contenu du repas n'était pas contrôlé.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ténofovir a été évaluée chez 8 patients adolescents atteints du VIH (de 12 à < 18 ans). Tous les patients pédiatriques étaient sous ténofovir DF en association avec un inhibiteur de protéase renforcé au ritonavir. La C_{max} et l'ASC_{tau} moyennes (\pm ÉT) étaient de $0,38 \pm 13$ µg/mL et de $3,39 \pm 1,22$ µg•h/mL,

respectivement. L'exposition au ténofovir observée chez les patients adolescents recevant une dose orale quotidienne de ténofovir DF de 300 mg était semblable à l'exposition observée chez les adultes recevant une dose de ténofovir DF 300 mg, une fois par jour.

Gériatrie

Des études pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées chez les personnes âgées.

Groupes ethniques

Les données sur les groupes raciaux et ethniques (à l'exception des patients d'ascendance européenne) étaient insuffisantes pour déterminer de manière adéquate les différences pharmacocinétiques potentielles entre ces populations.

Sexe

Des données limitées sur la pharmacocinétique du ténofovir chez les femmes n'indiquent aucun effet important du genre.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du ténofovir après l'administration d'une dose unique de 300 mg de ténofovir DF a été étudiée chez 8 sujets non infectés par le VIH et par le VHB qui présentaient une insuffisance hépatique modérée et chez 8 sujets non infectés par le VIH qui présentaient une insuffisance hépatique grave. 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 ténofovir DF 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 (**cf. 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 au stade ultime (IRSU) nécessitant une dialyse, la C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ du ténofovir sont augmentées (Tableau 16). On recommande que l'intervalle entre les administrations de Mylan-Tenofovir Disoproxil soit adapté chez les patients dont la clairance de créatinine est inférieure à 50 mL/min ou chez les patients au stade d'IRT nécessitant une dialyse (**cf. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Tableau 16. Paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm ET) chez les patients sous ténofovir* présentant divers degrés d'insuffisance rénale

Taux initial de clairance de la créatinine (mL/min)	>80 (N=3)	50–80 (N=10)	30–49 (N=8)	12–29 (N=11)
C_{max} (ng/mL)	335,5 \pm 31,8	330,4 \pm 61,0	372,1 \pm 156,1	601,6 \pm 185,3
ASC_{∞} (ng·h/mL)	2 184,5 \pm 257,4	3 063,8 \pm 927,0	6 008,5 \pm 2504,7	15 984,7 \pm 7 223,0

CL/F (mL/min)	1 043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
CL _{rénale} (mL/min)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

* Dose unique de 300 mg de ténofovir DF

Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. Après l'administration d'une dose unique de 300 mg de ténofovir DF, une session d'hémodialyse de 4 heures élimine environ 10 % de la dose de ténofovir administrée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C) en emballage fermé étanche.
Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Disponibilité

Mylan-ténofovir disoproxil 300 mg comprimés est livré en flacons de PEHD de 30 ° C.

Composition

Mylan-ténofovir disoproxil 300 mg Comprimés

Les comprimés pelliculés sont bleu pâle, en forme d'amande, biconvexes, et portent la gravure « M » sur une face du comprimé et « TN300 » sur l'autre face. Disponible en flacons de PEHD de 30 comprimés

Chaque comprimé contient 300 mg de ténofovir DF ce qui équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil et les ingrédients non médicinaux suivants: croscarmellose sodique, du lactose monohydrate, stéarate de magnésium et la cellulose microcristalline. L'enrobage de film comprend: bleu FD & C n ° 2, de l'hypromellose, le monohydrate de lactose, du dioxyde de titane et triacétine.

PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Non propre :

Fumarate de ténofovir disoproxil

Noms chimiques :

9-{(R)-2-[(Bis{[(isopropoxycarbonyl)oxy]methoxy}phosphinyl)methoxy]propyl} adenine fumarate.

(R)-9-(2-phosphonmethoxypropyl) adenine disoproxil fumarate.

[[[(1R)-2-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-1-methyl ethoxy] methyl] phosphoric acid disoproxil fumarate.

5-[[[(1R)-2-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-1-methyl ethoxy] methyl]-2,4,6,8-tetraoxa-5-phosphanonanedioic acid bis (1-methlethyl) ester-5-oxide Fumarate salt.

Formule empirique :

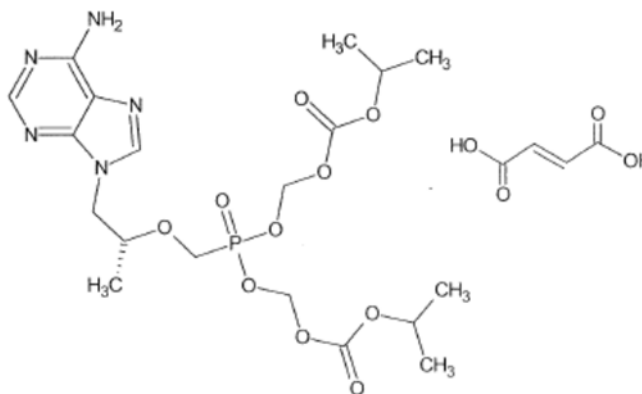
$C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$

Poids moléculaire :

Fumarate de ténofovir disoproxil: 635,51 g / mol

Ténofovir disoproxil: 519,45 g / mol

Formule développée :



TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE

Propriétés physicochimiques :

Description physique :	Poudre blanche à blanc cassé
Solubilité :	Facilement soluble dans le diméthylformamide et soluble dans le méthanol
pH :	Environ 3,25
pKa :	3,75
Point de fusion :	Entre 114 °C et 118 °C
Hygroscopicité :	Non hygroscopique
Coefficient de partage (log P) :	1,25

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisé, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements, et deux périodes, a été menée en double insu auprès 35 hommes bien portants et à jeun dans le but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés de Mylan-Tenofovir disoproxil (fumarate de ténofovir disoproxil) à 300 mg (À l'étude) de Mylan Pharmaceuticals ULC, et les comprimés Viread® (fumarate de ténofovir disoproxil) à 300 mg (Référence) de Gilead Sciences Canada, Inc.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau qui suit.

Le ténofovir (1 x 300 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Pharmacocinétique Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	90% Intervalle de confiance
ASC _T ‡ (h * ng / mL)	1890,5 1973,1 (28,2)	1878,5 1953,3 (26,8)	100,6	94,4-107,3
ASC _I (h * ng / mL)	2126,6 2198,9 (24,9)	2114,9 2182,4 (24,0)	100,6	94,9-106,5
C _{max} (ng / ml)	263,9 275,3 (29,2)	260,2 270,7 (26,9)	101,4	94,4-109,0
T _{max} § (h)	0,8 (0,5-2,5)	0,7 (0,3-2,0)		
T _{1/2} ² (h)	19,4 (19,7)	19,9 (15,5)		

* Comprimés Mylan- Tenofovir Disoproxil Fumarate à 300 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Comprimés PrViread® (tenofovir disoproxil fumarate) à 300 mg achetés au Canada.

§ Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Moyenne arithmétique (CV en %)

Effacité clinique chez les patients infectés par le VIH

Aspect démographique de l'étude et protocole de l'essai

Patients adultes prétraités

Étude 907 - ténofovir DF + traitement de base stable (TBS) par rapport au placebo + TBS : L'Étude 907 était une étude multicentrique, en double insu, contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines sur l'ajout de ténofovir DF à un traitement de base stable d'agents antirétroviraux chez 550 patients prétraités. Après avoir reçu le traitement de l'étude en double insu pendant une période de 24 semaines, tous les patients qui ont continué de participer à l'étude ont reçu du ténofovir DF pendant une période ouverte additionnelle de 24 semaines. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 427 cellules/mm³ (de 23 à 1 385) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 2 340 log₁₀ copies/mL (de 50 à 75 000), et la durée moyenne de traitement antérieur pour le VIH était de 5,4 ans. Les patients avaient un âge moyen de 42 ans; parmi eux, 85 % étaient de sexe masculin, 69 % étaient de race blanche, 17 % étaient de race noire et 12 % étaient hispaniques.

Tableau 17. Étude 907 : ténofovir DF + traitement de base stable (TBS) par rapport au placebo + TBS

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N=550)	Âge moyen	Sexe
GS-99-907	Étude à répartition aléatoire (2:1) en double insu, contre placebo	Groupe 1 : 300 mg de TDF par voie orale, une fois par jour Groupe 2 : placebo une fois par jour Ajouté au traitement de base stable pendant 24 semaines, suivi d'un traitement par ténofovir administré à tous les patients durant une période ouverte de 24 semaines.	Patients suivant un traitement antirétroviral stable et présentant un échec virologique précoce. (N=550)	42 ans (22–70)	Hommes : 85 % Femmes : 15 %

Patients adultes n'ayant jamais suivi de traitement

Étude 903 - ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz comparé à stavudine + lamivudine + éfavirenz : L'Étude 903 était une étude multicentrique, en double insu et à témoin actif se déroulant sur une période de 144 semaines et ayant pour but de comparer le ténofovir DF (300 mg, une 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 avaient un âge moyen de 36 ans (de 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/mm³ (de 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 par la

concentration initiale en ARN du VIH-1 et par la numération lymphocytaire CD4. 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 18. Étude 903 : ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz comparé à stavudine + lamivudine + éfavirenz

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N=600)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
GS-99-903	Étude d'équivalence à répartition aléatoire (1:1), en double insu, à témoin actif Groupe 1 : TDF + lamivudine + éfavirenz Groupe 2 : stavudine + lamivudine + éfavirenz	Groupe 1 : Comprimés de 300 mg de TDF une fois par jour, capsules placebo de stavudine deux fois par jour, comprimés de 150 mg de lamivudine deux fois par jour, 600 mg d'éfavirenz une fois par jour Groupe 2 : Comprimés placebo de TDF une fois par jour, capsules 40/30 mg de stavudine ¹ deux fois par jour, comprimés de 150 mg de lamivudine deux fois par jour, 600 mg d'éfavirenz une fois par jour Tous : administration par voie orale durant les 144 semaines de la période en double insu suivie d'une période ouverte de 192 semaines. (On pouvait remplacer l'éfavirenz par 200 mg de névirapine deux fois par jour en cas de toxicité du système nerveux central ou d'éruption cutanée liée à l'éfavirenz).	Patients n'ayant jamais suivi de traitement (ARN du VIH-1 >5 000 copies/mL) (N=600)	36 ans (18–64)	Hommes : 74 % Femmes : 26 %

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

Étude 934 - ténofovir DF + emtricitabine + éfavirenz comparé à

lamivudine/zidovudine + éfavirenz : L'Étude 934 était une étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire et à témoin actif se déroulant sur une période de 144 semaines et ayant pour but de comparer le ténofovir DF (300 mg, une fois par jour) + l'emtricitabine (200 mg, une fois par jour) administré en association avec de l'éfavirenz (600 mg, une fois par jour) à un traitement par lamivudine (150 mg)/zidovudine (300 mg), deux fois par jour, administré en association avec de l'éfavirenz (600 mg, une fois par jour) chez 511 patients qui n'avaient jamais suivi de traitement antirétroviral. Entre la 96^e et la 144^e semaine de l'étude, les patients hasardisés dans le groupe le ténofovir DF + emtricitabine prenaient TRUVADA avec de l'éfavirenz au lieu de l'emtricitabine + ténofovir DF. Les patients avaient un âge moyen de 38 ans (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/mm³ (de 2 à 1 191) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 5,01 log₁₀ copies/mL (de 3,56 à 6,54). Les patients ont été stratifiés par la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥200 cellules/mm³); 41 % présentaient une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/mm³ et 51 %

des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL.

Tableau 19. Étude 934 : EMTRIVA + ténofovir DF + éfavirenz comparé à lamivudine/zidovudine + éfavirenz

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

¹ Entre la 96^e et la 144^e semaine de l'étude, les patients prenaient TRUVADA avec de l'éfavirenz au lieu de l'emtricitabine + le ténofovir DF

Résultats des études

Étude 907 - ténofovir DF + traitement de base stable (TBS) par rapport au placebo + TBS : Les variations par rapport aux valeurs de référence de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 (log₁₀ copies/mL) jusqu'à la 48^e semaine sont illustrées dans le tableau 20.

Tableau 20. Variation moyenne par rapport aux valeurs de référence de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 (log₁₀ copies/mL) : Étude 907 (48 semaines)

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

¹ Pour les patients passés du placebo au ténofovir DF, les valeurs de référence de l'ARN du VIH ont été remises à zéro à la 24^e 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^e semaine sont résumés dans le tableau 21.

Tableau 21. Résultats du traitement randomisé (Étude 907)

Résultats	0 à 24 semaines		0 à 48 semaines	24 à 48 semaines
	ténofovir DF (N=368) %	Placebo (N=182) %	ténofovir DF (N=368) %	ténofovir DF (N=368) %
ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies/mL ¹	40 %	11 %	28 %	30 %
Échec virologique ²	53 %	84 %	61 %	64 %
Interruption en raison d'effets indésirables	3 %	3 %	5 %	5 %
Interruption pour d'autres raisons ³	3 %	3 %	5 %	1 %

1. Patients dont l'ARN du VIH-1 était inférieur à 400 copies/mL et qui n'avaient pas préalablement cessé de prendre le médicament de l'étude, à la 24^e et la 48^e semaine respectivement.
2. Patients dont l'ARN du VIH-1 était égal ou supérieur à 400 copies/mL, dont l'analyse de l'ARN du VIH-1 était manquante ou qui ont subi un échec de l'efficacité aux semaines 24 et 48 respectivement.
3. Comprend les patients perdus de vue pendant le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et les autres raisons.

La concentration en ARN du VIH-1 était inférieure à 50 copies/mL chez un pourcentage plus élevé de patients recevant le ténofovir DF que ceux du groupe recevant le placebo (22 % et 1 % respectivement) à la 24^e semaine de traitement. La variation moyenne du nombre absolu de lymphocytes CD4 à la 24^e semaine était de +12 cellules/mm³ pour le groupe ténofovir DF et de -5 cellules/mm³ pour le groupe placebo. La variation moyenne du nombre absolu de lymphocytes CD4 à la 48^e semaine était de +4 cellules/mm³ pour le groupe fumarate de ténofovir disoproxil.

Après 24 semaines, un patient dans le groupe ténofovir DF, et aucun patient dans le groupe placebo, avait subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) des États-Unis.

Étude 903 - ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz comparé à stavudine + lamivudine + éfavirenz : Les résultats du traitement après 144 semaines sont présentés dans le tableau 22.

Tableau 22. Résultats du traitement randomisé (Étude 903)

Résultats	Semaine 48		Semaine 144	
	ténofovir DF +3TC + EFV (N=299) %	Stavudine + 3TC + EFV (N=301) %	ténofovir DF + 3TC + EFV (N=299) %	Stavudine + 3TC + EFV (N=301) %
Répondeur ¹	79 %	82 %	68 %	62 %
Échec virologique ²	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	6 %	6 %	8 %	13 %

raison d'effets indésirables				
Interruption pour d'autres raisons ³	8 %	7 %	14 %	15 %

1. Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL jusqu'à la semaine 144.
2. Comprend les patients qui ont connu un rebond viral confirmé et qui n'ont pas atteint une concentration confirmée inférieure à 400 copies/mL après 144 semaines.
3. Comprend les patients perdus de vue pendant le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et les autres raisons.

L'atteinte d'une concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 de moins de 400 copies/mL à la 144^e semaine était comparable entre les deux groupes de traitement pour la population stratifiée au départ selon la concentration en ARN du VIH-1 (\leq ou $>100\ 000$ copies/mL) et la numération lymphocytaire CD4 ($<$ ou ≥ 200 cellules/mm³). Au cours des 144 semaines de traitement, 62 % des patients du groupe ténofovir DF et 58 % des patients du groupe stavudine ont atteint et maintenu une concentration en ARN du VIH-1 confirmée inférieure à 50 copies/mL. L'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4 était de 263 cellules/mm³ pour le groupe ténofovir DF et de 283 cellules/mm³ pour le groupe stavudine.

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

Le tableau 23 présente la proportion de patients qui ont atteint et maintenu une concentration confirmée d'ARN du VIH-1 de moins de 400 copies/mL selon l'analyse des sujets retenus au départ à la 24^e à la 48^e, à la 96^e et à la 144^e semaine de traitement de l'Étude 903.

Tableau 23 Réponse virologique jusqu'à la 144^e semaine, Étude 903*†

Semaine d'étude	Proportion des patients avec un ARN du VIH-1 de moins de 400 copies/mL (%)	
	ténofovir DF + 3TC + EFV (N=299)	Stavudine + 3TC + EFV (N=301)
24 ^e semaine	86	86
48 ^e semaine	79	82
96 ^e semaine	74	70
144 ^e semaine	68	62

* Test Amplicor HIV-1 Monitor de Roche

† Les sujets répondants à chaque visite sont des patients qui ont atteint et maintenu un ARN du VIH-1 de moins de 400 copies/mL sans arrêt jusqu'à cette visite.

Étude 934 - ténofovir DF + emtricitabine + éfavirenz comparé à lamivudine/zidovudine + éfavirenz : Les résultats du traitement après 48 et 144 semaines pour les patients qui n'ont pas présenté de résistance à l'éfavirenz au départ sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24. Résultats du traitement randomisé aux semaines 48 et 144 (Étude 934)

Résultats	Semaine 48		Semaine 144 ¹	
	EMTRIVA+ ténofovir DF + EFV (N=244)	3TC+AZT +EFV (N=243)	EMTRIVA+ ténofovir DF +EFV (N=227)	3TC/AZT +EFV (N=229)
Répondeur ²	84 %	73 %	71 %	58 %
Échec virologique ³	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 pour d'autres raisons ⁴	10 %	14 %	20 %	22 %

1. Les patients répondeurs à la semaine 48 ou 96, mais qui n'ont pas consenti à poursuivre l'étude après la semaine 48 ou 96, ne figurent pas dans cette analyse.
2. Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL jusqu'à la semaine 48.
3. Comprend les patients qui ont connu un rebond viral confirmé et qui n'ont pas atteint une concentration confirmée inférieure à 400 copies/mL après 48 semaines.
4. Comprend les patients perdus de vue pendant le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et les autres raisons.

Dans cette étude, le ténofovir DF + emtricitabine en association avec de l'éfavirenz a montré une supériorité statistiquement significative par rapport à la lamivudine/zidovudine en association avec de l'éfavirenz pour atteindre et maintenir une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL après 48 et 144 semaines (tableau 24). La différence en pourcentage de répondeurs, stratifiés par la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥ 200 cellules/mm³), entre le groupe ténofovir DF + emtricitabine et le groupe lamivudine/zidovudine était de 11,4 % à la semaine 48, l'IC de 95 % étant de 4,3 % à 18,6 % (p=0,002), et de 13 % à la semaine 144, l'IC de 95 % variant de 4 % à 22 % (p=0,004). Après 48 semaines de traitement, 80 % et 70 % des patients dans les groupes ténofovir DF + emtricitabine et lamivudine/zidovudine, respectivement, ont atteint et maintenu une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/mL (64 % et 56 %, respectivement, après 144 semaines). La différence en pourcentage de répondeurs, stratifiés par la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥ 200 cellules/mm³), entre le groupe fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine et le groupe lamivudine/zidovudine était de 9,1 % à la semaine 48, l'IC de 95 % étant de 1,6 % à 16,6 % (p=0,021), et de 8 % à la semaine 144, l'IC de 95 % variant de -1 % à 17% (p=0,082). L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4, par rapport à la valeur initiale, était de 190 cellules/mm³ pour le groupe fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine + éfavirenz et de 158 cellules/mm³ pour le groupe lamivudine/zidovudine + éfavirenz (p=0,002) à la semaine 48 (respectivement 312 et 271 cellules/mm³ à la semaine 144, p=0,089). Après 48 semaines, 7 patients dans le groupe ténofovir DF + emtricitabine et cinq patients dans le groupe lamivudine/zidovudine ont subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) des États-Unis (10 et 6 patients, respectivement, après 144 semaines).

La différence, en termes de proportion des patients qui ont atteint et maintenu une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL après 48 semaines de traitement, provient en grande partie du nombre plus élevé d'interruptions de traitement causées par des effets indésirables et pour d'autres raisons dans le groupe zidovudine/lamivudine dans le cadre de cette étude ouverte.

Patients adolescents

Dans l'Étude 321, 87 patients ayant déjà reçu un traitement, âgés de 12 à moins de 18 ans, ont été traités par le ténofovir DF (N=45) ou un placebo (N=42) en association avec un traitement de fond optimisé (TFO), pendant 48 semaines. Le nombre moyen de cellules CD4 de référence était de 374 cellules/mm³ et le taux moyen de référence de l'ARN du VIH-1 dans le plasma était de 4,6 log₁₀ copies/mL. La variation moyenne, pondérée dans le temps, par rapport à la valeur de référence du taux de l'ARN du VIH-1 dans le plasma à la semaine 24 (DAVG₂₄) et à la semaine 48 (DAVG₄₈) était de -1,58 et -1,42 log₁₀ copies/mL pour le groupe ténofovir DF comparativement à -1,55 et -1,35 log₁₀ copies/mL pour le groupe placebo, aux semaines 24 et 48, respectivement. 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 ténofovir DF.

Analyses génotypiques du ténofovir DF chez des patients ayant déjà suivi un traitement antirétroviral (Études 902 et 907)

La réponse virologique au traitement par le ténofovir DF a été évaluée selon le génotype viral initial (N=222) chez des patients prétraités participant aux essais 902 et 907. Lors de ces deux études, 94 % des participants évalués présentaient des isolats du VIH initiaux 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 ténofovir DF 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 au ténofovir DF dont le VIH exprimait 3 mutations associées à la zidovudine ou plus, dont soit la mutation M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une réponse réduite au traitement par le ténofovir DF. Toutefois, cette réponse était néanmoins 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 ténofovir DF n'a pas diminué chez les patients atteints du VIH qui exprimait la mutation M184V associée à la lamivudine/abacavir. En l'absence de mutations associées à la zidovudine, les patients présentant la mutation M184V qui ont reçu du ténofovir DF ont présenté une diminution de -0,84 log₁₀ copies/mL de leur concentration en ARN du VIH-1 par rapport au placebo. En

présence de mutations associées à la zidovudine, la mutation M184V n'a pas eu d'effet sur la réponse moyenne de la concentration en ARN du VIH-1 au traitement par le ténofovir DF. La réponse en ARN du VIH-1 parmi ces patients était durable pendant les 48 semaines.

On dispose de données limitées concernant les patients qui expriment initialement certaines mutations primaires de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des mutations de multirésistance aux médicaments. Toutefois, les patients qui expriment la mutation K65R (N=6) ou L74V sans mutation associée à la zidovudine (N=6) semblent avoir eu une réponse virologique réduite au ténofovir DF.

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 ténofovir DF. Une résistance croisée au ténofovir DF et aux inhibiteurs de la protéase du VIH-1 n'est pas prévue en raison des différents enzymes viraux ciblés.

Chez les patients prétraités, 14 isolats sur 304 (4,6 %, Études 902 et 907) patients en échec de leur traitement au ténofovir DF à 96 semaines ont montré une sensibilité réduite de plus de 1,4 fois (médiane de 2,7) au ténofovir. Une analyse génotypique des isolats résistants a identifié une mutation du gène de la transcriptase inverse du VIH-1 entraînant la substitution de l'acide aminé K65R.

Analyses phénotypiques du ténofovir DF chez des patients ayant déjà suivi un traitement antirétroviral (Études 902 et 907)

La réponse virologique au traitement par le ténofovir DF a été évaluée selon le phénotype initial (N=100) chez des patients prétraités participant aux essais 902 et 907. L'analyse phénotypique du VIH au départ, effectuée chez des patients participant aux Études 902 et 907, a montré une corrélation entre la susceptibilité initiale au ténofovir DF et la réponse au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil. Le tableau 25 résume la réponse en ARN du VIH-1 par rapport à la sensibilité initiale au ténofovir DF.

Tableau 25. Réponse en ARN du VIH-1 à la 24^e semaine par rapport à la sensibilité initiale au ténofovir DF (sujets retenus au départ)¹

Sensibilité initiale au ténofovir DF ²	Variation de l'ARN du VIH-1 ³ (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 l'essai phénotypique recombinant AntivirogramMC (Virco).
2. Variation de la sensibilité par rapport au type sauvage.
3. Variation moyenne en ARN du VIH-1 par rapport aux valeurs de référence jusqu'à la 24^e semaine (DAVG₂₄) en log₁₀ copies/mL.

Analyses génotypiques du ténofovir DF chez les patients n'ayant jamais reçu de

traitement

Des analyses génotypiques de patients en échec virologique ont montré que des mutations associées à l'éfavirenz et à la lamivudine surviennent le plus souvent et qu'il n'existe aucune différence entre les groupes de traitement (Étude 903). La mutation K65R est survenue chez 8 patients dans le groupe ténofovir DF et chez 2 patients dans le groupe stavudine. Parmi les 8 patients qui ont développé la mutation K65R dans le groupe ténofovir DF au cours des 144 semaines, 7 de ces mutations sont survenues au cours des 48 premières semaines de traitement et la dernière, au cours de la 96^e semaine. Un patient du groupe ténofovir DF a développé dans son virus la substitution K70E. Parmi ces patients, 5 patients sur 8 ont obtenu un contrôle virologique complet (<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 montré aucun signe d'autres voies de résistance au ténofovir DF.

Une analyse de la résistance a été effectuée au cours de l'Étude 934 (ténofovir DF + emtricitabine + éfavirenz par rapport à lamivudine/zidovudine + éfavirenz) sur les isolats du VIH de tous les patients dont la concentration en ARN du VIH-1 était supérieure à 400 copies/mL à la semaine 144 ou en cas d'interruption précoce. La résistance génotypique à l'éfavirenz, principalement la substitution K103N, était la forme de résistance la plus fréquente. La résistance à l'éfavirenz est survenue chez 13 patients analysés sur 19 (68 %) dans le groupe ténofovir DF + EMTRIVA et chez 21 patients analysés sur 29 (72 %) dans le groupe lamivudine/zidovudine. La substitution M184V, associée à la résistance à l'emtricitabine et à la lamivudine, a été observée chez 2 patients analysés sur 19 (11 %) dans le groupe ténofovir DF + EMTRIVA et chez 10 patients analysés sur 29 (34 %) dans le groupe lamivudine/zidovudine.

Chez les patients qui n'ont jamais suivi de traitement et qui ont été traités par le ténofovir DF + 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 mutation K65R ou K70E.

Dans l'Étude 321, (patients adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans) (**voir ÉTUDES CLINIQUES**), les isolats de VIH-1 provenant de 43 patients qui présentaient une valeur d'ARN de VIH-1 \geq 400 copies/mL ont été évalués pour détecter des substitutions associées à la résistance au ténofovir. Un patient avait développé la substitution K65R, à la semaine 48.

Efficacité clinique chez le patient infecté par le VHB

Aspect démographique de l'étude et protocole de l'essai

Hépatite B chronique AgHBe négative : L'Étude 0102 était une étude de phase 3 à répartition aléatoire, en double insu et à témoin actif visant à comparer le ténofovir DF 300 mg à HEPSERA 10 mg chez 375 patients AgHBe- (anti-HBe+), dont la majorité d'entre eux n'avaient 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 % avait déjà reçu un traitement d'interféron alpha et 18 % avaient déjà reçu un traitement nucléosidique (16 % avait déjà pris de la lamivudine). Au départ, les patients avaient

un score nécroinflammatoire de Knodell moyen de 7,8; la concentration plasmatique moyenne de l'ADN du VHB était de 6,9 log₁₀ 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 3 à répartition aléatoire, en double insu et à témoin actif visant à comparer le ténofovir DF 300 mg à HEPSERA 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 % avait déjà reçu un traitement d'interféron alpha. Au départ, les patients avaient un score nécroinflammatoire de Knodell moyen de 8,4; la concentration plasmatique moyenne de l'ADN du VHB était de 8,7 log₁₀ copies/mL et le taux moyen d'ALT sérique était de 147 U/L.

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

Tableau 26. Études 0102 et 0103 : ténofovir DF comparé à HEPSERA

No de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe
GS-US-174-0102	Étude à répartition aléatoire (2:1), en double insu, en groupes parallèles	<p>Groupe 1 : 300 mg de TDF par voie orale, une fois par jour</p> <p>Groupe 2 : 10 mg d'adéfovir dipivoxil par voie orale, une fois par jour</p> <p>Phase en double insu jusqu'à la 48^e semaine.</p> <p>Après la phase en double insu, les patients admissibles ont été autorisés à changer de traitement et recevoir du TDF en ouvert jusqu'à la 384^e semaine (8 ans)</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 > 10⁵ copies/mL</p>	44 ans (18–69)	Hommes : 77 % Femmes : 23 %
GS-US-174-0103	Étude à répartition aléatoire (2:1), en double insu, en groupes parallèles	<p>Groupe 1 : 300 mg de TDF par voie orale, une fois par jour</p> <p>Groupe 2 : 10 mg d'adéfovir dipivoxil par voie orale, une fois par jour</p> <p>Phase en double insu jusqu'à la 48^e semaine</p> <p>Après la phase en double insu, les patients admissibles ont été autorisés à changer de traitement et recevoir du TDF en ouvert jusqu'à la 384^e semaine (8 ans)</p>	<p>N = 176</p> <p>N = 90</p> <p>AgHBe+; patients n'ayant jamais reçu de traitement nucléosidique; ADN du VHB > 10⁶ copies/mL</p>	34 ans (18–64)	Hommes : 69 % Femmes : 31 %

Résultats des études

Expérience chez les patients atteints d'hépatite compensée à la 48^e semaine : Chez les

patients AgHBe- et AgHBe+, les études ont montré que le ténofovir DF était statistiquement supérieur à HEPSERA quant au critère d'évaluation principal de l'efficacité (réponse complète au traitement). Le ténofovir DF était associé à une proportion significativement plus grande de patients ayant une concentration de l'ADN du VHB de moins de 400 copies/mL en comparaison à HEPSERA, comme le présente le tableau 27.

Dans l'Étude 0103, une proportion significativement plus grande de patients dans le groupe ténofovir DF présentait un taux d'ALT normalisé et avait eu une perte d'AgHBs en comparaison avec HEPSERA.

Tableau 27. Réponse histologique, virologique, biochimique et sérologique à la 48^e semaine (Études 0102 et 0103)

	0102 (AgHBe-)		0103 (AgHBe+)	
	Disoproxil DF (N=250)	HEPSERA (N= 125)	ténofovir DF (N= 176)	HEPSERA (N= 90)
Réponse complète (%)^a	71*	49	67*	12
Histologie Réponse histologique (%) ^b	72	69	74	68
ADN du VHB (%) <400 copies/mL (<69 UI/mL)	93*	63	76*	13
ALT(%) ALT ^c normalisé	76	77	68**	54
Sérologie (%) Perte d'AgHBe/Séroconversion	Ss.o.O	s.o.	22/21	18/18
Perte d'AgHBs/ Séroconversion	0/0	0/0	3**/1	0/0

* Valeur prédictive vs adéfovir dipivoxil de moins de 0,001,

** Valeur prédictive vs adéfovir dipivoxil de moins de 0,05,

a Réponse complète définie comme étant une concentration d'ADN du VHB de moins de 400 copies/mL et une amélioration du score nécroinflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans aggravation de la fibrose de Knodell

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

c La population utilisée pour l'analyse de l'ALT normalisé comprenait seulement les patients ayant un taux d'ALT plus élevé que la LSN au départ.

Le ténofovir DF était associé à une proportion significativement plus grande de patients ayant un ADN du VHB non détectable (<169 copies/mL [<29 UI/mL]; la limite d'évaluation quantitative du test VHB Cobas Taqman de Roche) en comparaison avec HEPSERA (Étude 0102; 91 %, 56 %, p<0,001 et Étude 0103; 69 %, 9 %, p<0,001), respectivement.

La réponse au traitement par le ténofovir DF était comparable chez les patients ayant déjà reçu un traitement nucléosidique (N=51), chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement nucléosidique (N=375), chez les patients ayant un taux d'ALT normal (N=21) et chez les patients ayant un taux d'ALT anormal (N=405) au départ lorsque les Études 0102 et 0103 ont été combinées. Quarante-neuf des 51 patients prétraités avaient déjà été traités avec la lamivudine. Soixante-treize pour cent des patients prétraités et 69 % des patients n'ayant jamais reçu de traitement nucléosidique ont atteint une réponse complète au traitement; 90 % des patients ayant déjà reçu un traitement nucléosidique et 88 % patients n'ayant jamais reçu de traitement nucléosidique ont obtenu une suppression de l'ADN du VHB de moins de 400 copies/mL. Tous les patients ayant un taux d'ALT de départ normal et 88 % ayant un taux

d'ALT de départ anormal ont obtenu une suppression de l'ADN du VHB de moins de 400 copies/mL.

Dans l'Étude ACTG 5127, un essai contrôlé de 48 semaines à répartition aléatoire et en double insu portant sur le ténofovir DF 300 mg chez les patients coinfectés par le VIH-1 et l'hépatite B chronique et ayant déjà pris de la lamivudine (90 % des patients étaient résistants à la lamivudine), la concentration sérique moyenne de l'ADN du VHB au départ chez les patients randomisés dans le groupe ténofovir DF était de 9,45 log₁₀ copies/mL (N=27). Le traitement par le ténofovir DF a été associé à une variation de la concentration sérique moyenne de l'ADN du VHB par rapport à la valeur de départ, chez les patients pour lesquels il y avait des données à la semaine 48, de -5,74 log₁₀ copies/mL (N=18). De plus, 61 % des patients avaient un taux d'ALT normal à la 48^e semaine.

Expérience chez les patients présentant une répllication virale persistante à la 48^e

semaine : L'Étude 0106 était une étude à répartition aléatoire et en 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 HEPSERA pendant 24 à 96 semaines ont été répartis aléatoirement pour recevoir une monothérapie par le ténofovir DF. De ce nombre, 81 % avaient une concentration d'ADN du VHB < 400 copies/mL, 75 % avaient un ADN non détectable (< 169 copies/mL [< 29 UI/mL]) et 41 % avaient un taux d'ALT normalisé à la 48^e semaine.

Expérience chez les patients présentant une fonction hépatique décompensée à la semaine

48 : L'Étude 0108 était une étude comparative avec traitement de référence, à répartition aléatoire et à double insu, portant sur l'innocuité et l'efficacité du ténofovir DF (N=45) chez les 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 log₁₀ copies/mL et un taux moyen d'ALT sérique de 61 U/l au moment de la sélection. Quarante-deux pour cent (19/45) des patients avaient déjà subi un traitement à la lamivudine d'au moins 6 mois et 9 patients sur 45 (20 %) présentaient des substitutions de résistance à la lamivudine et/ou à l'adéfovir au moment de la sélection.

Les critères d'évaluation co-principaux de l'innocuité étaient l'arrêt dû à 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 ténofovir DF, 3 patients sur 45 (7 %) ont arrêté le traitement à cause 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 semaine 48. On a observé un taux d'ADN du VHB de < 400 copies/mL et un taux d'ALT normal chez 31 patients sur 44 (70 %) et 25 patients sur 44 (57 %), respectivement. La variation moyenne par rapport à la valeur de référence du score CPT était de -1; le score CPT moyen absolu était de 6 à la semaine 48.

Expérience au-delà de 48 semaines : Dans le cadre des Études 0102 et 0103, les patients qui ont complété 48 semaines de traitement en double insu avec soit le ténofovir DF, soit HEPSERA ont changé de traitement sans interruption pour le ténofovir DF en ouvert. Dans le cadre des Études 0102 et 0103, 93 % et 89 % des patients répartis de façon aléatoire et traités, ont respectivement rejoint l'étude en ouvert. Dans le cadre de l'Étude 0102, 90 % et 88 % des

patients qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir le fumarate de ténofovir disoproxil et HEPSERA, respectivement, ont complété 96 semaines de traitement. Dans le cadre des Études 0102 et 0103, 84 % et 73 % des patients qui ont rejoint la phase en ouvert ont fait partie de l'étude jusqu'à la 288^e semaine, respectivement. À la 96^e et à la 288^e semaine, la suppression virale ainsi que les réponses biochimique et sérologique se sont en général maintenues avec la poursuite du traitement par le ténofovir DF. Chez les patients qui sont passés de HEPSERA au ténofovir DF à la 48^e semaine, la concentration d'ADN du VHB a diminué rapidement chez les patients n'ayant pas répondu à HEPSERA (ADN du VHB \geq 400 copies/mL à la 48^e semaine) et s'est maintenue en dessous de 400 copies/mL chez les patients ayant répondu à HEPSERA (ADN du VHB < 400 copies/mL à la 48^e semaine) (voir tableau 28).

Tableau 28 Réponse virologique, biochimique et sérologique à la 96^e et à la 288^e semaine (Études 0102 et 0103)

	0102 (AgHBe-)				0103 (AgHBe+)			
	Ténofovir DF ^f (n= 250)		Patients passés de HEPSERA au ténofovir DF ^f (n= 125)		ténofovir DF ^f (n= 176)		Patients passés de HEPSERA au ténofovir DF ^f (n= 90)	
Résultats ^a	96 semaines ^b	288 semaines ^d	96 semaines ^b	288 semaines ^d	96 semaines ^b	288 semaines ^d	96 semaines ^b	288 semaines ^d
ADN du VHB <400 copies/mL [<69 UI/mL]	91%	81%	89%	84%	78%	69%	78%	78%
Patient ayant répondu à HEPSERA à la 48 ^e semaine ^e	-	-	100%	100%	-	-	100%	100%
Patient n'ayant pas répondu à HEPSERA à la 48 ^e semaine ^h	-	-	100%	100%	-	-	82%	100%
ADN du VHB <169 copies/mL [<29 UI/mL]	90%	81%	89%	84%	74%	68%	76%	78%
ALT ALT ⁱ normalisé	72%	70%	68%	74%	65%	52%	74%	70%
Sérologie Perte d'AgHBe/ Séroconversion	NA	NA	NA	NA	26%/ 23%	38%/ 27%	26%/ 22%	41%/ 33%
Perte d'AgHBs/ Séroconversion	0/0	0/0	0/0	1/1 ^j	5%/ 4%	11%/ 8% ^k	6%/ 5%	10%/ 8% ^k

- a Calculés d'après un algorithme d'évaluation à long terme (analyse LTE-ITT) - Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 288^e 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 qui ont ajouté 200 mg de FTC une fois par jour à leur traitement par le ténofovir DF en ouvert lors de la 72^e semaine ou après.
- b 48 semaines de traitement par le ténofovir DF en double insu suivies d'au plus 48 semaines de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en ouvert.
- c 48 semaines de traitement par HEPSERA en double insu suivies d'au plus 48 semaines de traitement par le ténofovir DF en ouvert.
- d 48 semaines de traitement par le ténofovir DF en double insu suivies d'au plus 240 semaines de traitement par le ténofovir DF en ouvert.
- e 48 semaines de traitement par HEPSERA en double insu suivies d'au plus 240 semaines de traitement par le ténofovir DF en ouvert.
- f À la discrétion du clinicien, les patients ayant une concentration d'ADN du VHB \geq 400 copies/mL à la 72^e semaine ou après pourraient

- recevoir un traitement de consolidation composé de TDF en ouvert + 200 mg d'emtricitabine (administrés sous forme de TRUVADA, un produit contenant une association en doses fixes).
- g Patients traités par HEPSERA pendant 48 semaines et dont l'ADN du VHB <400 copies/mL selon les données observées (manquantes = exclues) (Étude 0102, Nn=68; Étude 0103, N=7)
 - h Patients traités par HEPSERA pendant 48 semaines et dont l'ADN du VHB ≥ 400 copies/mL selon les données observées (manquantes = exclues) (Étude 0102, N=29; Étude 0103, N=56)
 - i 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.
 - j La perte d'AgHBs du patient a été confirmée jusqu'à la semaine 288 et il est resté dans la période de suivi sans traitement.
 - k Pourcentages cumulatifs obtenus par une analyse de Kaplan Meier (KM-ITT)
- S/O = sans objet.

Les données appariées des taux du départ et de la 240^e semaine sur les biopsies de foie étaient disponibles pour 348 patients sur 489 qui faisaient encore partie des Études 0102 et 0103 (Tableau 29). Quarante-vingt-quinze pour cent (240/252) des patients sans cirrhose au départ et 99 % (95/96) des patients avec cirrhose au départ, soit n'ont pas vu de changement, soit ont vu une amélioration de leur fibrose (score de fibrose Ishak). Sur les 96 patients avec cirrhose au départ (score de fibrose Ishak à 5-6), 25 % (24) n'ont pas vu de changement dans leur score de fibrose Ishak et 73 % (70) ont vu une régression de leur fibrose à la 240^e semaine, avec une réduction de leur score de fibrose Ishak d'au moins 2 points.

Tableau 29. Réponse histologique (%) chez les sujets présentant une AgHBe négative et une AgHBe positive à la 240^e semaine en comparaison du départ

	Étude 0102 (AgHBe-)		Étude 0103 AgHBe+)	
	Ténofovir DF N = 250 ^c	Patients passés de HEPSERA à ténofovir DF N = 125 ^d	ténofovir DF N = 176 ^c	Patients passés de HEPSERA à ténofovir DF N = 90 ^d
Réponse histologique ^{a,b} (%)	87 [131/150]	85 [63/74]	88 [67/76]	90 [43/48]

- a La population utilisée pour l'analyse de l'histologie ne comprenait que les patients avec des résultats de biopsie du foie disponibles (si manquants = exclus) pour la 240^e semaine. La réponse après addition 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 en double insu au TDF suivies d'au plus 192 semaines de traitement en ouvert au TDF.
- d 48 semaines de traitement en double insu à l'adefovir dipivoxil suivies d'au plus 192 semaines de traitement en ouvert au TDF.

Patients présentant une hépatite B chronique résistant à la lamivudine : l'Étude GS-US-174-0121 visait à vérifier l'innocuité et l'efficacité du ténofovir DF (TDF 300 mg) comparativement à un régime antiviral [TRUVADA (FTC 200 mg/TDF 300 mg)] chez des sujets avec hépatite B chronique, virémie (ADN VHB ≥ 1,000 IU/mL) et évidence génotypique 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 %) soumis aléatoirement au ténofovir DF et au médicament de comparaison, présentaient respectivement une ADN du VHB < 400 copies/mL, et 49 des 79 sujets (62 %) soumis aléatoirement au ténofovir DF présentaient un taux d'ALT normalisé. Parmi les sujets AgHBe positifs soumis aléatoirement au ténofovir DF, 10 des 65 sujets (15 %) ont présenté une perte d'AgHBe et 7 des 65 sujets (11 %) ont présenté une séroconversion anti-HBe après 96 semaines.

Analyses génotypiques du ténofovir DF chez les patients infectés par le VHB (Études 0102, 0103, 0106 et 0108)

On a réalisé une analyse cumulative de la résistance génotypique des sujets dans les Études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 qui avaient suivi une monothérapie par le ténofovir DF durant au moins 24 semaines et restaient virémiques (ADN du VHB \geq 400 copies/mL) lors de la dernière visite évaluable de l'étude sur la monothérapie par le ténofovir DF. Des 612 sujets qui avaient pris le ténofovir DF en monothérapie pendant au moins 24 semaines, 57 (9,3 %) étaient virémiques avec un traitement cumulatif allant jusqu'à 288 semaines avec le ténofovir DF. 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 des données génotypiques des isolats appariés du début de l'étude et pendant le traitement pour 49 des 57 patients. La majorité de ceux-ci (33 des 57, soit 58 %) ne présentaient aucun changement dans la polymérase du VHB par rapport aux isolats du début de l'étude, 12 des 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 ténofovir DF pendant 48 semaines. Les données de génotypage des isolats du VHB appariés du 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^e semaine. Aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance au ténofovir DF n'a été décelée 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 ténofovir DF pendant un maximum de 48 semaines. Les données génotypiques provenant des isolats de VHB appariés de référence et sous traitement étaient disponibles pour 6 des 8 patients avec une valeur de l'ADN du VHB $>$ 400 copies/mL. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir DF 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 le traitement par le ténofovir DF pendant un maximum de 96 semaines. Les données de génotypage des isolats du VHB appariés du début de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 6 des 9 patients ayant une concentration d'ADN du VHB supérieure à 400 copies/mL à la fin du traitement au ténofovir DF. Aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été décelée dans ces isolats.

VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)

Activité contre le VIH-1

Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant compétition au substrat naturel désoxyadénosine-5'-triphosphate et, après incorporation dans l'ADN, par terminaison de la chaîne d'ADN. Le diphosphate de ténofovir est un faible inhibiteur des ADN polymérases α et β et de l'ADN polymérase γ mitochondriale des mammifères.

Activité anti-VIH *in vitro*

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/ macrophages primaires et des cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de CI_{50} (concentration inhibitrice à 50 %) du ténofovir étaient comprises dans l'intervalle de 0,04 à 8,5 μ M. Des effets qui vont d'additifs à synergiques ont été observés 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 de VIH-1 présentant une sensibilité réduite au ténofovir ont été sélectionnés *in vitro*. Ces virus exprimaient la substitution K65R de la transcriptase inverse et présentaient une sensibilité au ténofovir réduite 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 anti-hépatite B *in vitro*

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir contre le VHB a été évaluée dans la lignée cellulaire

HepG2 2.2.15. La valeur CE₅₀ pour le ténofovir se situait entre 0,14 à 1,5 µM avec une valeur CC₅₀ (concentration cytotoxique à 50 %) de moins de 100 µM. Le ténofovir diphosphate inhibe la polymérase du VHB recombinante à 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.

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 entre 0,7 et 3,4 fois celle du 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 entre 0,6 et 6,9 fois celle du virus sauvage.

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

Les virus qui contiennent la mutation rtA181T sont demeurés sensibles au ténofovir, la valeur CE₅₀ étant de 1,5 fois celle du virus sauvage.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le profil non clinique d'innocuité du TDF a été étudié chez les souris, les rats, les cobayes, les lapins, les chiens et les singes. Chez toutes les espèces, le TDF 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.

Études de la toxicité à dose unique

À dose unique, la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les rats était de 1 500 mg/kg. Après administration de doses uniques chez les chiens (270 mg/kg), une caryomégalie tubulaire rénale et/ou une basophilie légères étaient les seuls effets observés. Le TDF n'a pas d'effet indésirable sur les évaluations fonctionnelles du système nerveux central chez des rats mâles dosés à 50 ou 500 mg/kg ou sur le système cardiovasculaire et respiratoire de chiens mâles conscients dosés à 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 TDF (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 les rats ayant reçu du TDF (0, 50 ou 500 mg/kg) pour évaluer les effets du transit gastro-intestinal de charbon en poudre.

Toxicité subaiguë et chronique

Les résultats précliniques ont identifié le tube digestif, l'épithélium tubulaire rénal et les os

comme des 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.

Troubles rénaux

La caryomégalie observée dans l'épithélium tubulaire rénal, considérée comme 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 les chiens, l'espèce la plus sensible aux effets sur le rein, les altérations microscopiques additionnelles signalées suivant l'administration chronique de TDF (≥ 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 TDF, 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 chronique de fortes doses de ténofovir ou de TDF chez les animaux de laboratoire a entraîné des altérations osseuses. Une réduction minimale de la densité et du contenu minéral osseux a été observée chez les rats et les chiens à la suite de l'administration de TDF à des doses de 300 et 30 mg/kg/jour respectivement (6 et 10 fois l'exposition humaine respectivement). Des pathologies telles que l'ostéomalacie et l'hypophosphatémie ont été observées chez les jeunes singes à la suite de l'administration sous-cutanée de ténofovir à une dose de 30 mg/kg/jour (25 fois l'exposition humaine). Aucun signe clinique ou radiographique d'un effet indésirable sur les os n'a été observé chez les singes recevant une dose de 10 mg/kg/jour de ténofovir par voie sous-cutanée sur une base chronique (ASC = 4 fois la valeur chez les humains).

Des altérations osseuses chez les rats et les chiens n'ont pas semblé être toujours 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 peut ne pas être lié à une toxicité osseuse directe. À ce jour, le mécanisme reste mal compris. Toutefois, les données indiquent que les effets sur les os pourraient être le résultat d'une déficience en phosphate due à la réduction liée au ténofovir de l'absorption du phosphate par voie intestinale et/ou de la réabsorption rénale du phosphate.

Mutagénicité

Le TDF s'est montré mutagène dans l'analyse *in vitro* des lymphomes de la souris (test de mutation ponctuelle L5178 TK +/-) avec ou sans activation métabolique, tandis que le résultat d'un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test de Ames) était équivoque (test de mutation

inverse du micrososome de mammifères *Salmonella-Escherichia coli*). Le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris s'est révélé négatif pour le TDF à un taux d'exposition plasmatique dix fois supérieur à l'exposition humaine.

Toxicité reproductive

La toxicité reproductive a été évaluée chez les rats et les lapins. Le TDF n'avait pas d'effet indésirable sur la fertilité ou la performance de reproduction générale des rats à une dose allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Le TDF n'avait pas d'effet indésirable sur le développement embryofœtal des rats à une dose de 450 mg/kg/jour et des lapins à une dose allant jusqu'à 300 mg/kg/jour. Au cours d'une étude concernant les effets sur le développement périnatal et postnatal chez le rat, les effets considérés causés par la maternotoxicité (de 450 à 600 mg/kg/jour) étaient une survie réduite et un léger retard de la maturité sexuelle pour la génération F₁. Il n'y a eu aucun effet indésirable sur la croissance, le développement, le comportement et les paramètres de reproduction à des doses non maternotoxiques (150 mg/kg/jour).

Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité à long terme ont été réalisées sur des rats et des souris qui recevaient du TDF par voie orale. Dans l'étude sur les souris (60/sexe/groupe), une souris mâle et deux souris femelles dans le groupe recevant 600 mg/kg/jour (15 fois l'exposition systémique humaine à la dose humaine recommandée de 300 mg/kg/jour) ont présenté des tumeurs duodénales. Le mécanisme sous-jacent à cet effet reste incertain, mais il pourrait être lié à la concentration locale élevée du médicament dans le tube digestif. Aucune tumeur associée au traitement n'a été observée chez les souris dans les groupes recevant 100 ou 300 mg/kg/jour. Aucune augmentation liée au médicament de l'incidence de tumeurs n'a été observée dans l'étude sur les rats (60/sexe/groupe) à des doses de 30, 100 et 300 mg/kg/jour (soit environ cinq fois l'exposition humaine).

BIBLIOGRAPHIE

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) : 251-26
8. EMEA Public Statement, Efficacy and safety concerns regarding the co-administration 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 coll. 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 produit pour Viread^{MD}, Gilead Sciences Canada Inc. Date de révision : le 13 juin 2018; Numéro de contrôle : 214437.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr Mylan-Tenofovir Disoproxil Comprimés fumarate de ténofovir disoproxil, Mylan Std. 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 Mylan-Tenofovir Disoproxil et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Mylan-Tenofovir Disoproxil. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

- Mylan-Tenofovir Disoproxil est un type de médicament appelé inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI).

- Utilisation dans le traitement de l'infection par VIH : Mylan-Tenofovir Disoproxil 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). Mylan-Tenofovir Disoproxil 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), qui 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 : Mylan-Tenofovir Disoproxil 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 Mylan-Tenofovir Disoproxil, votre professionnel de la santé devrait vous prescrire Mylan-Tenofovir Disoproxil en association avec d'autres médicaments anti-VIH (**cf. Usage indiqué du médicament**).

Mode d'action du médicament :

Traitement de l'infection par le VIH :

Chez les patients infectés par le VIH, Mylan-Tenofovir Disoproxil aide à bloquer la transcriptase inverse du VIH

(enzyme) dont le VIH a besoin pour se multiplier. Mylan-Tenofovir Disoproxil diminue la quantité de VIH présente dans le sang (appelée charge virale).

- Mylan-Tenofovir Disoproxil ne guérit pas l'infection par le VIH ni le SIDA. Les effets à long terme de Mylan-Tenofovir Disoproxil sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent Mylan-Tenofovir Disoproxil 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, Mylan-Tenofovir Disoproxil agit en faisant obstacle au fonctionnement normal des enzymes (ADN polymérase du VHB) qui sont essentiels au virus VHB pour se reproduire. Mylan-Tenofovir Disoproxil peut aider à réduire la quantité de virus de l'hépatite B 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 Mylan-Tenofovir Disoproxil 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.

Mylan-Tenofovir Disoproxil 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.

Contre-indications :

- Ne prenez pas Mylan-Tenofovir Disoproxil si vous êtes allergique à Mylan-Tenofovir Disoproxil ou à l'un de ses ingrédients. (**cf. Ingrédients non médicamenteux**).
- Ne prenez pas Mylan-Tenofovir Disoproxil si vous prenez déjà TRUVADA^{MD}, ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD} ou STRIBILD^{MD} parce que Mylan-Tenofovir Disoproxil est un des ingrédients actifs de ces produits.
- Ne prenez pas Mylan-Tenofovir Disoproxil si vous n'avez pas déjà cessé votre traitement par HEPSERA^{MD}.

Ingrédient médicamenteux :

Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)

Le ingrédient non médicamenteux sont :

Croscarmellose sodique, du monohydrate de lactose, le stéarate de magnésium et la cellulose microcristalline. Le revêtement du film contient: FD & C bleu # 2, hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane et triacétine.

Formes posologiques :

Mylan-Tenofovir disoproxil est présenté sous forme de comprimés.

Chaque comprimé contient 300 mg de ténofovir DF, ce qui équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil.

Mylan-ténofovir disoproxil 300 mg sont bleus, en forme d'amande, biconvexes pelliculés lumière debossée avec "M" sur un côté de la tablette et "TN300" de l'autre côté.

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 Mylan-Ténofovir Disoproxil. Certains patients traités avec le TDF (un composant du Mylan-Ténofovir Disoproxil) ont présenté des troubles rénaux. Votre professionnel de la santé devra peut-être effectuer des analyses sanguines 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 Mylan-Ténofovir Disoproxil. Ne cessez pas de prendre Mylan-Ténofovir Disoproxil sans l'avis de votre professionnel de la santé. Si vous cessez de prendre Mylan-Ténofovir Disoproxil, 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 Mylan-Ténofovir Disoproxil, votre professionnel de la santé devra continuer de vérifier votre santé et de prendre des échantillons de sang pour vérifier votre foie durant de nombreux mois.
- Mylan-Ténofovir Disoproxil 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 Mylan-Ténofovir Disoproxil ou des médicaments semblables peuvent souffrir de problèmes 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 problèmes hépatiques.

L'acidose lactique ou des problèmes 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 Mylan-Ténofovir Disoproxil. Si vous remarquez ces symptômes, arrêtez de prendre Mylan-Ténofovir Disoproxil et consultez un professionnel de la santé immédiatement.

- Le TDF a eu des effets nocifs sur les os des animaux. Le TDF 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 votre professionnel de la santé au sujet d'un apport complémentaire en calcium et en vitamine D.
- Ne prenez pas Mylan-Ténofovir Disoproxil si vous prenez déjà ATRIPLA^{MD}, DESCOVYMD, GENVOYA^{MD}, ODEFSEY^{MC}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD} ou VEMLIDY^{MC} parce que ces médicaments contiennent les mêmes ingrédients actifs ou des ingrédients actifs similaires.
- Ne prenez pas Mylan-Ténofovir Disoproxil si vous n'avez pas déjà cessé votre traitement par HEPSERA^{MD}.

Consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Mylan-Ténofovir Disoproxil dans les cas suivants :

- **Vous êtes enceinte (ou si vous prévoyez le devenir) :** Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Mylan-Ténofovir Disoproxil, sauf sur prescription du professionnel de la santé. Si vous prenez Mylan-Ténofovir Disoproxil 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) :** Ne pas allaiter si vous prenez Mylan-Ténofovir Disoproxil. 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^{MD}, Videx EC^{MD}). Le TDF (Mylan-Tenofovir Disoproxil) peut augmenter la quantité de VIDEX présente dans votre sang. **Vous devez peut-être faire l'objet d'un suivi étroit si vous prenez Mylan-Tenofovir Disoproxil en association avec VIDEX.** De plus, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de didanosine.

Reyataz^{MD} (sulfate d'atazanavir), Kaletra^{MD} (lopinavir/ ritonavir), Prezista^{MD} (darunavir), HARVONI^{MD} (lédipasvir/sofosbuvir) ou EPCLUSA^{MC} (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI^{MC} (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) peuvent augmenter la quantité de TDF (Mylan-Tenofovir Disoproxil) présente dans votre sang, ce qui pourrait entraîner une augmentation des effets secondaires. Vous devez peut-être faire l'objet d'un suivi étroit si vous prenez Mylan-Tenofovir Disoproxil en association avec Reyataz, Kaletra, Prezista, HARVONI, EPCLUSA ou VOSEVI. Mylan-Tenofovir Disoproxil peut augmenter la quantité de Reyataz présente dans votre sang. Si vous prenez Mylan-Tenofovir Disoproxil et Reyataz en association, vous devriez également prendre du Norvir^{MD} (ritonavir).

USAGE INDIQUÉ DU MÉDICAMENT

Vous devez rester sous la surveillance d'un professionnel de la santé pendant que vous prenez Mylan-Tenofovir Disoproxil. Vous ne devez pas modifier ou arrêter 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 ou votre pharmacien pour vous réapprovisionner lorsque votre provision de Mylan-Tenofovir Disoproxil 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 Mylan-Tenofovir Disoproxil et pourrait devenir plus difficile à traiter.

Si vous prenez Mylan-Tenofovir Disoproxil pour traiter votre VIH ou si vous êtes coinfected(e) par le VIH et par le VHB et que vous prenez Mylan-Tenofovir Disoproxil, prenez toujours Mylan-Tenofovir Disoproxil en association avec d'autres médicaments anti-VIH. Mylan-Tenofovir Disoproxil et d'autres produits tels que Mylan-Tenofovir Disoproxil peuvent moins bien agir dans le futur si vous ne les prenez pas 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), Mylan-Tenofovir Disoproxil 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 Mylan-Tenofovir Disoproxil pour l'hépatite B chronique.

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

Posologie pour adultes :

- La dose habituelle de Mylan-Tenofovir Disoproxil est d'un comprimé de 300 mg par voie orale (buccale) une fois par jour.
- Mylan-Tenofovir Disoproxil peut être pris au cours, ou en dehors, des repas.

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

- Poids corporel ≥ 35 kg (≥ 77 lb) : Prendre un comprimé de Mylan-Tenofovir Disoproxil de 300 mg, une fois par jour par voie orale.
- Mylan-Tenofovir Disoproxil peut être pris avec ou sans nourriture.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre anti-poison de votre région même si vous ne présentez aucun symptôme.

Omission de dose :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents de tenofovir DF sont les suivants :

- Diarrhées
- 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, difficulté à respirer
- Douleur à l'estomac
- Faiblesse
- Inflammation du pancréas
- Essoufflement
- Céphalées
- Éruption cutané

Lors de la prise de médicaments contre le VIH, des changements du système immunitaire (syndrome inflammatoire de restauration 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, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez votre professionnel de la santé
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Effet : troubles rénaux Symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Miction accrue ou réduite ainsi que soif accrue • Enflure des jambes et des pieds • Sensation d'indolence et de fatigue 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	
Rare	Effet : acidose lactique Symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême • Douleur musculaire inhabituelle • Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez votre professionnel de la santé
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	<ul style="list-style-type: none"> de vomissements • Sensation de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • Vertiges ou étourdissements • Rythme cardiaque rapide ou irrégulier 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	
Très rare	Effet : hépatotoxicité (graves troubles hépatiques) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de lipides dans le foie) Symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs dans le bas-ventre 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 		
Très rare	Effet : poussées de l'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament Symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs dans le bas ventre 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 		

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 Mylan-Tenofovir Disoproxil, 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 aux fractures).

Cette liste n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire inattendu pendant un traitement par Mylan-Tenofovir Disoproxil, communiquez avec votre médecin ou votre professionnel de la santé.



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Tenir Mylan-Tenofovir Disoproxil et tout autre médicament hors de la portée des enfants.
- Mylan-Tenofovir Disoproxil doit être conservé à 15 et 30 °C (59 et 86°F). Il 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 d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document peut être consulté à l'adresse: www.mylan.ca.

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : le 13 janvier 2021