

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 10 /07/2003

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viread 245 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.

Pour les excipients, Cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé en forme d'amande, de couleur bleu clair, portant, sur une face, l'inscription « GILEAD » et « 4331 » et sur l'autre face, l'inscription « 300 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Viread est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1.

La démonstration du bénéfice apporté par Viread s'appuie sur une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles le fumarate de ténofovir disoproxil était ajouté au traitement stable de base existant (généralement, une trithérapie) chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (< 10 000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5.000 copies/ml).

Le recours à un nouveau traitement chez des patients pour lesquels un traitement antirétroviral antérieur a échoué, devra s'appuyer sur l'analyse rigoureuse des profils de mutations associés aux différents médicaments ainsi que des antécédents thérapeutiques de chaque patient. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles.

Cf. section 5.1, « Propriétés pharmacodynamiques ».

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Exceptionnellement, chez des patients ayant des difficultés pour avaler, Viread peut être administré après avoir délité le comprimé dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

Chez l'adulte : la dose recommandée est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour au cours d'un repas.

Chez l'enfant et l'adolescent : la sécurité et l'efficacité de Viread n'ont pas encore été établies chez les patients de moins de 18 ans (Cf. 4.4). Viread ne doit pas être administré à des enfants ou à des adolescents avant que des études prouvant la sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients de moins de 18 ans n'aient été réalisées.

Chez la personne âgée : il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans (Cf. 4.4).

Insuffisance rénale : Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux (cf. 5.2). Une adaptation de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, comme précisé ci-dessous.

Les modifications proposées pour l'intervalle entre les administrations sont basées sur des données limitées et peuvent ne pas être optimales. L'efficacité et la tolérance de ces recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les prises n'ont pas été cliniquement évaluées. C'est pourquoi, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (cf. 4.4).

	Clairance de la créatinine (ml/min)*		Patients sous hémodialyse
	30-49	10-29	
Intervalle recommandé entre les administrations de 245 mg	Toutes les 48 heures	Toutes les 72 à 96 heures	Tous les 7 jours, après la fin d'une séance d'hémodialyse**

* calculée sur la base du poids corporel idéal

** généralement, une administration hebdomadaire sur la base de 3 séances d'hémodialyse par semaine d'environ 4 heures chacune, ou après 12 heures d'hémodialyse cumulées.

Aucune recommandation posologique n'a pu être établie pour les patients non hémodialysés avec une clairance de la créatinine <10 ml.

Insuffisance hépatique : il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients insuffisants hépatiques (Cf. 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au ténofovir, au fumarate de ténofovir disoproxil ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. L'exposition au ténofovir peut être sensiblement augmentée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) recevant des doses quotidiennes de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate). Il est donc nécessaire d'adapter l'intervalle entre les administrations chez tous les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min. Après augmentation de l'intervalle d'administration de Viread chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, les signes de toxicité, comme la détérioration de la fonction rénale, mais aussi les variations de la charge virale, doivent être étroitement surveillés. La tolérance et l'efficacité de Viread n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (Cf. 4.2 et 5.2).

Des insuffisances rénales, pouvant comporter une hypophosphatémie, ont été rapportées en cas d'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil (cf. 4.8).

Une surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) est recommandée avant l'initiation du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, puis toutes les 4 semaines au cours du traitement. Chez les patients présentant un risque ou ayant un antécédent d'anomalie fonctionnelle rénale et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il faudra envisager une surveillance plus fréquente de la fonction rénale.

Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine. L'interruption du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil doit être envisagée chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été évalué chez des patients traités par des médicaments néphrotoxiques (e.g. les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2). L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique. Si l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été évalué chez des patients recevant des médicaments sécrétés par le même transporteur rénal, *human organic anion transporter 1* (hOAT1) (e.g. le cidofovir, médicament connu comme étant néphrotoxique). Ce transporteur rénal (hOAT1) pourrait être responsable de la sécrétion tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. A moins d'être réellement nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée. Cependant si cette association ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée (Cf. 4.5).

Une toxicité osseuse, comprenant une diminution de la densité minérale osseuse, a été rapportée chez des patients après 48 semaines de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil (Cf. 5.3). Les effets d'une administration à long terme sur le métabolisme osseux et leurs répercussions cliniques ne sont pas connus à ce jour. La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients prétraités par antirétroviraux porteurs de souches présentant la mutation K65R (Cf. 5.1).

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été évalué chez des patients insuffisants hépatiques. Cependant, le ténofovir et le fumarate de ténofovir disoproxil n'étant pas métabolisés par les enzymes hépatiques, les conséquences de l'insuffisance hépatique devraient être limitées.

Acidose lactique : Des cas d'acidose lactique, généralement associés à une stéatose hépatique, ont été observés lors de traitements par les analogues nucléosidiques. Les données précliniques et cliniques semblent indiquer que le risque d'apparition d'une acidose lactique, effet de classe des analogues nucléosidiques, lors du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, est faible. Cependant, le ténofovir étant structurellement apparenté aux analogues nucléosidiques, ce risque ne peut être exclu. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) comprennent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (dyspnée) ou neurologiques (y compris déficit moteur). L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale. L'acidose lactique apparaît généralement après quelques mois de traitement. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'une hépatomégalie évolutive ou d'une élévation rapide des transaminases.

Les patients, (notamment les femmes obèses) présentant une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risque connus de maladie hépatique et de stéatose hépatique (comme la prise de certains médicaments ou la consommation d'alcool), doivent être étroitement surveillés lorsqu'ils reçoivent des analogues nucléosidiques. Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par l'alpha-interféron et la ribavarine sont particulièrement exposés..

Les patients présentant un risque accru doivent être surveillés attentivement.

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (cf. 4.8).

L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine a entraîné une augmentation de l'exposition systémique à la didanosine. Les effets indésirables observés lors de l'utilisation de la didanosine, notamment, pancréatite et neuropathie périphérique, doivent être particulièrement surveillés chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine (Cf. 4.5).

Les patients devront être informés qu'il n'a pas été prouvé que les traitements antirétroviraux, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, préviennent le risque de transmission du virus VIH par contacts sexuels ou par contamination sanguine. Les précautions adaptées doivent être prises.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Des interactions entre le ténofovir et les médicaments métabolisés par le CYP450 ne sont pas attendues, compte tenu des résultats des études *in vitro* ainsi que des données disponibles concernant le mode d'élimination du ténofovir.

Le ténofovir est éliminé par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion active *via* le transporteur anionique (hOAT1). L'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments également sécrétés de façon active par le transporteur anionique (e.g. le cidofovir) peut entraîner l'augmentation des concentrations de ténofovir ou des médicaments co-administrés (Cf. 4.4).

Le fumarate de ténofovir disoproxil a été évalué en association avec la didanosine, la lamivudine, l'indinavir, l'éfavirenz et la combinaison fixe lopinavir/ritonavir. Aucune interaction n'a été mise en évidence avec la lamivudine, l'indinavir ou l'éfavirenz. Lors de l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de la combinaison fixe lopinavir/ritonavir, une diminution d'environ 15% de la C_{max} et de l'ASC pour le lopinavir, ainsi qu'une augmentation d'environ 30% de ces mêmes paramètres pour le ténofovir ont été observées. Lors de l'administration de gélules gastro-résistantes de didanosine, 2 heures avant ou simultanément à l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil, l'ASC de la didanosine a augmenté en moyenne de, respectivement, 48% et 60%. L'ASC de la didanosine a augmenté de 44% en moyenne lorsque des comprimés tamponnés ont été administrés 1 heure avant le ténofovir. Dans ces 2 cas, les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir, administré avec un repas léger, n'ont pas été modifiés. Aucune recommandation ne peut être établie à ce stade pour une adaptation posologique quand ces 2 médicaments sont co-administrés (Cf. 4.4).

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée avec des contraceptifs hormonaux.

Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être administré avec un repas, pour augmenter la biodisponibilité du ténofovir (Cf. 5.2).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données cliniques sur l'exposition au fumarate de ténofovir disoproxil pendant la grossesse.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou indirects du fumarate de ténofovir disoproxil sur la gestation, le développement fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (Cf. 5.3).

Le fumarate de ténofovir disoproxil ne devra être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel du traitement justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Toutefois, étant donné que les risques potentiels sur le développement du fœtus ne sont pas connus, l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil chez les femmes en âge de procréer devra s'accompagner du recours à une contraception efficace.

Allaitement

Les études sur l'animal ont montré que le ténofovir est éliminé dans le lait. On ne dispose pas de données sur le passage éventuel du ténofovir dans le lait maternel humain. Il est donc déconseillé aux mères traitées avec le fumarate de ténofovir disoproxil d'allaiter leur enfant.

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant de manière à éviter la transmission du virus au nouveau-né.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Expérience issue des études cliniques principales :

La tolérance du Viread a été évaluée au cours de deux études cliniques réalisées chez 653 patients prétraités, recevant pendant 24 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 443) *versus* placebo (n = 210) ainsi que dans une étude comparative contrôlée en double aveugle réalisée chez 600 patients naïfs recevant un traitement par le ténofovir disoproxil fumarate (n = 299) ou la stavudine (n = 301) en association avec la lamivudine et l'émtrévir pendant 48 semaines.

Des effets indésirables associés au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux sont attendus chez environ un tiers des patients traités. Ces effets indésirables sont généralement des troubles gastro-intestinaux légers à modérés.

Les effets indésirables (au moins plausibles) associés au traitement sont présentés ci-dessous en fréquence absolue par classe / organe. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés > 1/10), et les effets indésirables fréquents (cas rapportés > 1/100 et < 1/10).

Système gastro-intestinal:

Très fréquent : diarrhées, nausées, vomissements

Fréquent : flatulences

Métabolisme et nutrition:

Très fréquent : hypophosphatémie

Système nerveux:

Très fréquent : vertiges

Environ 1% des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Des diminutions légères à modérées (grade 1 et 2) du phosphate sérique (de 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) à 2,2 mg/dl (0,70 mmol/l)) ont été observées chez 12% des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil contre 7% des patients sous placebo pour une durée moyenne de 24 semaines (études contrôlées) et chez 15% des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil pendant une durée moyenne de 58 semaines (données de sécurité à long terme). Ces anomalies ont disparu dans la majorité des cas sans arrêt du traitement, cependant quelques patients ont reçu une supplémentation en phosphate.

Expérience après commercialisation:

En plus des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques, les effets indésirables plausibles suivants ont aussi été identifiés au cours de l'utilisation du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) depuis son autorisation de mise sur le marché.

Etat général:

Asthénie

Système gastro-intestinal:

Pancréatite

Métabolisme et nutrition:

Acidose lactique

Appareil respiratoire:

Dyspnée

Peau et annexes:

Eruption cutanée

Appareil génito-urinaire:

Elévation de la créatinine, altération de la fonction rénale, insuffisance rénale, tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (cf. 4.4)

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (Cf. 4.8 et 5.3) et un traitement adapté de soutien standard devra être mis en œuvre.

Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. L'élimination du ténofovir par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique, code ATC : J05AF07

Mécanisme d'action : le fumarate de ténofovir disoproxil est le sel (acide fumarique) de la prodrogue ténofovir disoproxil. Le ténofovir disoproxil est absorbé et converti en ténofovir, la substance active, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide). Le ténofovir est ensuite transformé en un métabolite actif, le ténofovir diphosphate, par des enzymes cellulaires exprimées de manière constitutive, par deux réactions de phosphorylation, qui ont lieu dans les cellules T activées et non activées. Le ténofovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) activées et de 50 heures dans les CMSP non activées. Le ténofovir diphosphate inhibe les polymérase virales par liaison compétitive directe avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et après incorporation dans l'ADN au niveau de la terminaison de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des polymérase cellulaires α , β et γ , avec des constantes d'inhibition (K_i) plus de 200 fois supérieures, vis-à-vis de la polymérase α de l'ADN humain (5,2 $\mu\text{mol/l}$), et plus de 3 .000 fois supérieures, vis-à-vis des polymérase β et γ de l'ADN humain (respectivement 81,7 et 59,5 $\mu\text{mol/l}$), à la constante d'inhibition du ténofovir diphosphate vis-à-vis de la transcriptase inverse du VIH-1 (0,02 $\mu\text{mol/l}$). Le ténofovir s'est également avéré sans effet sur la synthèse de l'ADN mitochondrial ou sur la production d'acide lactique lors des tests *in vitro*, pour des concentrations allant jusqu'à 300 $\mu\text{mol/l}$.

Effets pharmacodynamiques : le ténofovir est doté d'une activité antivirale *in vitro* vis-à-vis des rétrovirus et des hepadnavirus.

La concentration de ténofovir nécessaire pour produire une inhibition de 50% (CI_{50}) des souches sauvages de laboratoire du VIH-1_{IIIB} est comprise entre 1 et 6 $\mu\text{mol/l}$ dans les lignées cellulaires lymphoïdes et s'élève à 1,1 $\mu\text{mol/l}$ vis-à-vis des isolats primaires du VIH-1 de sous-type B dans les CMSP. Le ténofovir est également actif vis-à-vis des VIH-1 des sous-types A, C, D, E, F, G et O, vis-à-vis du VIH_{BaL} dans les monocytes/macrophages primaires. Le ténofovir montre également une activité *in vitro* vis-à-vis du VIH-2, avec une CI_{50} de 4,9 $\mu\text{mol/l}$ dans les cellules MT-4, et vis-à-vis du virus de l'hépatite B, avec une CI_{50} de 1,1 $\mu\text{mol/l}$ dans les cellules HepG2 2.2.15.

L'activité du ténofovir reste inférieure ou égale à deux fois la CI_{50} du virus sauvage sur le VIH-1 recombinant exprimant des mutations correspondant à une résistance à la didanosine (L74V), à la zalcitabine (T69D) ainsi qu'à des résistances multiples vis-à-vis des analogues nucléosidiques (complexe Q151M). L'activité du ténofovir vis-à-vis des souches VIH-1 porteuses de mutations associées à une résistance à la zidovudine semble dépendre du type et du nombre de ces mutations. En présence de la mutation T215Y, une augmentation d'un facteur deux de la CI_{50} a été observée. Dans 10 échantillons porteurs de mutations multiples associées à une résistance à la zidovudine (moyenne 3,4), une augmentation moyenne d'un facteur 3,7 de la CI_{50} a été observée (valeurs extrêmes : 0,8 à 8,4).

Les souches VIH-1 multirésistantes aux analogues nucléosidiques par doubles insertions de la mutation T69S présentent une sensibilité réduite au ténofovir ($CI_{50} > 10$ fois). Le ténofovir manifeste une activité vis-à-vis des souches VIH-1 résistantes aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, porteuses des mutations K103N ou Y181C. Des résistances croisées vis-à-vis des mutations associées aux inhibiteurs de protéase ne sont pas attendues, les cibles enzymatiques virales étant différentes.

Des souches VIH-1 dont la sensibilité au ténofovir était réduite de 3 à 4 fois et dont la transcriptase inverse présentait la mutation K65R ont été sélectionnées *in vitro*. La mutation K65R du gène de la transcriptase inverse peut également être sélectionnée par la zalcitabine, la didanosine et l'abacavir ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à la zalcitabine, la didanosine, l'abacavir et la lamivudine (respectivement d'un facteur 14, 4, 3 et 25). Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients pré-traités par des antirétroviraux porteurs de souches présentant la mutation K65R (Cf. 4.4).

L'efficacité clinique du fumarate de ténofovir disoproxil sur le virus de l'hépatite B (VHB) n'a pas été évaluée chez l'homme. Le risque d'apparition de résistances croisées au fumarate de ténofovir disoproxil, ou à d'autres médicaments, du VHB, chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB, traités par le fumarate de ténofovir disoproxil, n'est pas connu.

Efficacité clinique : Les effets du fumarate de ténofovir disoproxil ont été démontrés au cours d'études cliniques d'une durée de 48 semaines, menées chez des patients adultes prétraités et naïfs, infectés par le VIH-1.

Dans l'étude GS-99-907, 550 patients prétraités ont reçu soit un placebo soit le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) pendant 24 semaines. A la baseline, le taux de CD4 moyen était de 427 cellules/mm³, la charge virale moyenne de 3,4 log₁₀ copies/ml (78% des patients avaient une charge virale < 5.000 copies/ml) et la durée moyenne du traitement antirétroviral antérieur de 5,4 ans. L'analyse génotypique d'isolats de VIH obtenus à la baseline chez 253 patients a révélé que 94% des patients présentaient des mutations de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 58% présentaient des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéases et 48% des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne pondérée en fonction du temps de la charge virale par rapport à la charge virale à la baseline (DAVG₂₄) était respectivement de -0,03 log₁₀ copies/ml et -0,61 log₁₀ copies/ml dans le groupe placebo et dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) (p < 0,0001). Les patients dont le VIH exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate). La réponse virologique était considérablement diminuée chez les patients infectés par des souches virales ayant une résistance phénotypique à la zidovudine augmentée de plus de 10 fois. On constatait une différence statistiquement significative en faveur du groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) en terme de variation moyenne pondérée en fonction du temps à la semaine 24 (DAVG₂₄) par rapport à la baseline, du taux de CD4 (+13 cellules/mm³ dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) contre -11 cellules/mm³ dans le groupe placebo, p = 0,0008). La réponse antivirale au ténofovir disoproxil fumarate a été durable sur une période de 48 semaines (la DAVG₄₈ a été de -0,57 log₁₀ copies/ml, la proportion de patients avec un ARN VIH-1 inférieur à 400 ou 50 copies/ml était respectivement de 41% et 18%). Huit, soit 2% des patients traités par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) ont développé la mutation K65R au cours des 48 premières semaines.

L'étude GS-99-903 est une étude en cours de 144 semaines, en double aveugle, contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) *versus* la stavudine chacun en association avec la lamivudine et l'émtricitabine chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Le nombre initial moyen de CD4 était de 279 cellules/mm³, le taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,91 log₁₀ copies/ml, 19% des patients avaient une infection par le VIH-1 symptomatique et 18% présentaient un SIDA. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux initial d'ARN du VIH-1 et du nombre initial de CD4. Quarante-trois pour cent des patients avaient une charge virale initiale > 100.000 copies/ml et 39% avaient des nombres de CD4 < 200 cellules/ml.

L'analyse en intention de traiter a montré que la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml après 48 semaines de traitement était respectivement de 80 % et 76 %, dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) comparé à 84 % et 80 % dans le bras stavudine. La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 et du nombre de CD4 après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales a été comparable dans les deux groupes de traitement (-3,09 et -3,09 log₁₀ copies/ml ; + 169 et 167 cellules/mm³ respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) et stavudine). Une réponse homogène au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) a été observée, quels que soient le taux initial d'ARN du VIH-1 et le nombre initial de CD4.

La mutation K65R est survenue chez un pourcentage légèrement supérieur de patients dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe témoin actif (2,3% contre 0,7%). La résistance à l'émtricitabine ou à la lamivudine a dans tous les cas soit précédé le développement de la mutation K65R, soit été concomitante au développement de cette mutation. Parmi les patients en échec présentant une mutation K65R dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 5 patients sur 7 ont obtenu un contrôle virologique (< 50 copies/ml) en passant à de nouveaux traitements incluant un inhibiteur de protéase associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les analyses aussi bien génotypiques que phénotypiques n'ont mis en évidence aucun autre mode de résistance au ténofovir.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le fumarate de ténofovir disoproxil est une prodrogue et un ester hydrosoluble rapidement transformé, *in vivo*, en ténofovir et en formaldéhyde.

Le ténofovir subit une transformation intracellulaire en ténofovir monophosphate et en ténofovir diphosphate, la substance active.

Absorption

Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. Les concentrations sériques maximales de ténofovir sont observées dans l'heure de l'administration chez les sujets à jeun et dans les deux heures si le médicament est pris avec des aliments. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25%. L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas riche en graisse augmente la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40% et de la C_{max} d'environ 14%. Après la première prise post-prandiale de fumarate de ténofovir disoproxil, la C_{max} sérique médiane est comprise entre 213 et 375 ng/ml. Cependant, l'administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du ténofovir.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre est estimé à environ 800 ml/kg. Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil, le ténofovir diffuse dans la plupart des tissus, les concentrations les plus élevées étant atteintes dans les reins, le foie et l'intestin (études précliniques). La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2% respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation

Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. Par ailleurs, à des concentrations bien plus élevées (environ 300 fois) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas entraîné *in vitro* l'inhibition des médicaments métabolisés par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 et CYP1A1/2). A la concentration de 100 µmol/l, le fumarate de ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoenzymes du CYP450, à l'exception de la CYP1A1/2, pour laquelle une réduction peu importante (6%), mais statistiquement significative, du métabolisme du substrat de la CYP1A1/2 a été observée. Sur la base de ces données, l'apparition d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les médicaments métabolisés par le CYP450, reste peu probable.

Elimination

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80% de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Linéarité/non-linéarité

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir étaient indépendantes de la dose de fumarate de ténofovir disoproxil testée sur l'intervalle de doses compris entre 75 et 600 mg et n'étaient pas affectées par une administration répétée, quelle que soit la dose testée.

Age et sexe

Les données limitées sur les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet notoire en relation avec le sexe.

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des enfants et des adolescents (moins de 18 ans), ainsi que chez des personnes âgées (plus de 65 ans).

La pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après administration d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil, à 40 patients non infectés par le VIH avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de base de la créatinine (CICr) (fonction rénale normale quand $CICr > 80$ ml/min ; insuffisance rénale légère quand $CICr = 50-79$ ml/min ; modérée quand $CICr = 30-49$ ml/min et sévère quand $CICr = 10-29$ ml/min). Par comparaison à des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir \pm écart type a augmenté de $2\ 185 \pm 257$ ng.h/ml chez les patients ayant une $CICr > 80$ ml/min à $3\ 064 \pm 927$ ng.h/ml, $6\ 009 \pm 2\ 505$ ng.h /ml et $15\ 985 \pm 7\ 223$ ng.h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance légère, modérée et sévère. Les recommandations posologiques pour les patients insuffisants rénaux, avec l'augmentation de l'intervalle d'administration, peuvent entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des niveaux de C_{min} plus bas que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques ne sont pas connues.

Chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) ($CICr < 10$ ml/min) nécessitant une hémodialyse, les concentrations en ténofovir ont augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 48 heures, atteignant une C_{max} moyenne de 1 032 ng/ml et une ASC_{0-48h} moyenne de 42 857 ng.h/ml.

Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations du ténofovir disoproxil 245 mg (sous forme de fumarate) chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min ou chez les patients qui sont déjà en IRT et nécessitent une dialyse (Cf. 4.2).

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients non hémodialysés dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients en IRT sous dialyse péritonéale ou autres types de dialyse n'a pas été étudiée.

Pharmacocinétique intracellulaire

Dans les cellules mononucléées humaines du sang périphérique (CMSP) non prolifératives, la demi-vie du ténofovir diphosphate est d'environ 50 heures, alors qu'elle est de 10 heures dans les CMSP stimulées par la phytohémagglutinine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études précliniques conduites chez le rat, le chien et le singe ont révélé des effets sur les organes cibles, à savoir le tube digestif, les reins, les os et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée par une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (rats et chiens). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution substance-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la densité minérale osseuse. Cependant, aucune conclusion n'a pu être établie sur le(s) mécanisme(s) sous jacent(s) de ces toxicités.

Des études de la reproduction ont été conduites chez le rat et le lapin. Aucun effet n'a été observé sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur aucun des paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Aucune altération macroscopique fœtale des tissus mous ou squelettiques n'a été observée. Le ténofovir a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales.

Les études de génotoxicité ont montré que le fumarate de ténofovir disoproxil était négatif dans le test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*, mais un résultat positif a été obtenu pour l'induction de mutations dans le test de la lignée cellulaire de lymphome de souris L5178Y *in vitro*, en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil était positif dans le test de Ames (souche TA 1535) dans deux des trois tests, dans un cas, en présence de fraction S9 (augmentation de 6,2 à 6,8 fois), et dans l'autre cas, en absence de fraction S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil était aussi faiblement

positif lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo* / *in vitro*, sur les hépatocytes primaires de rat.

Les études de carcinogénicité à long terme étant en cours, le risque d'effets cancérogènes du fumarate de ténofovir disoproxil ne peut pas être exclu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline
Amidon prégélatinisé (sans gluten)
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Lactose monohydraté
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Triacétate de glycérol
Laque aluminique d'indigotine (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) fermeture de sécurité enfants, avec un déshydratant de gel de silice.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/200/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

5 Février 2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10 Juillet 2003