

Date de la demande (envoi) 12/04/2018

I - Identification du demandeur

Exploitant
Adresse
Nom
Tél.
Fax.

Coordonnées de la personne en charge du dossier :
Fonction Pharmacien Affaires Réglementaires
Courriel

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

II - Caractéristiques du projet de publicité (un support par demande de visa)

Spécialité(s) concernée(s) (Ne renseigner qu'un seul dosage pour une même spécialité. Au-delà de 5, énumérer sur feuille jointe)	Code CIS	Classe ATC	Cochez si générique
TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé	65675166	J05AF07	<input checked="" type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>

Dans le cas des spécialités ayant plusieurs indications, préciser le(s) domaine(s) thérapeutique(s) promu(s) :

Numéro de référencement interne* 18 / 04 / 65675166 / PM / 001

*constitué selon : Année (2 chiffres) / mois de dépôt (2 chiffres) / Code CIS (1 seul même si plusieurs spécialités concernées) / type de visa (GP ou PM) / 3 chiffres correspondant à une numérotation spécifique incrémentée de 1 en 1, à partir de 001, par code CIS et par mois de dépôt (numérotation établie par le demandeur lui-même)

Numéro d'enregistrement (réservé ANSM) 219 PUN18

Support bandeau internet

Si autre, préciser :

Contexte de la demande : Nouveau projet de publicité

Si renouvellement/modification, préciser le numéro de référencement interne initial et, le cas échéant, les éléments modifiés :

Si nécessaire indiquer le contexte particulier : Lancement autre

Si autre, préciser :

Médicament soumis à des mesures de réduction du risque (contexte PGR) Oui Non

Médicament sous surveillance renforcée (additional monitoring list) Oui Non

Destinataires

- Pharmaciens d'officine
- Médecins Généralistes
- Chirurgiens dentistes
- Pharmaciens hospitaliers
- Médecins Spécialistes (préciser) :
- Sages-femmes

Si autre, préciser :

Modalités de diffusion (par exemple : mode de remise, lieux de diffusion, fréquence d'envoi, Si support Internet préciser le nom de domaine envisagé et un code d'accès sécurisé) internet

Si d'autres demandes de visa pour la même spécialité doivent être effectuées lors de la même période de dépôt, préciser le nombre et le type de publicité (support) :

Commentaires :

III - Constitution du dossier

Pièces à fournir : dossier sous pochette jaune accompagné d'un support électronique (CD-Rom ou clé USB), attaché à la pochette	Copie papier	Support électronique
1) Quitance , délivrée par la Direction des créances spéciales du Trésor de Châtellerault, jointe pour chaque dossier, d'un montant correspondant au tarif en vigueur, accompagnée du bordereau de transmission de la quitittance complété	1	
2) Formulaire de demande de visa PM	1	1
3) Maquette en couleurs du projet de publicité <i>Pour les documents visuels ou audiovisuels, un texte dactylographié indiquant le script, décrivant ou représentant l'image et transcrivant l'audio doit être joint.</i>	2	1
4) Références bibliographiques : les études venant étayer un résultat, une propriété ou une allégation liée au produit, quelle qu'en soit la méthodologie (étude clinique, préclinique, de pharmacocinétique, etc.) doivent être : o renseignées dans l' annexe au formulaire de dépôt o fournies avec surlignage en jaune des éléments mentionnés dans le projet de publicité.	1 si premier dépôt de la période	1
5) Autres références (AMM, Avis de la transparence, rapports officiels, recommandations ou tout autre référence non couverte au point 4)		1

En cas de nécessité, l'ANSM pourra réclamer des copies supplémentaires de tout ou partie du dossier.

Si le projet de publicité présente plusieurs spécialités ou plusieurs indications de domaines thérapeutiques différents, le dossier doit comporter autant de copies de la maquette que de domaines concernés, accompagnées d'un support électronique présentant les références correspondantes.

Visa du Pharmacien Responsable

Je m'engage à ce que les éléments soumis sous format électronique soient conformes à ceux soumis en format papier.

Signature

Nom : SANDRINE PATRAULT

Fonction : Pharmacien Responsable



Saint-Denis, le 10 JUIL. 2017

Dossier suivi par :

Références à rappeler :

CIS : 6 567 516 6

N°Sorian : 2017070600213

Procédure n° : PT/H/1644/004/DC

Madame, Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la décision d'autorisation de mise sur le marché du médicament :

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

que vous avez sollicitée par lettre du 22 mars 2016.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de la date de réception.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Le directeur adjoint
Direction des médicaments génériques, homéopathiques,
à base de plantes et des préparations

Alain RICHARD

Références : CIS : 6 567 516 6

Décision

portant autorisation de mise sur le marché du médicament

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles, L.5121-1, L.5121-8, L.5121-10,
L.5121-20, R.5121-5 à R.5121-8, R.5121-21 et suivants ;

Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché présentée par :

ARROW GENERIQUES

le 22 mars 2016 ;

Décide

Article 1^{er}

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du code de la santé publique est octroyée au
médicament :

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

de

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

Article 2

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article R.5121-25 du code de la santé publique et approuvées par la présente décision et le cas échéant au respect des conditions d'importation mentionnées à l'article R.5124-52 du même code.

Article 3

L'autorisation de mise sur le marché relative au médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de l'annexe II de la présente décision.

Article 4

La substance active fumarate de ténofovir disoproxil entrant dans la composition du médicament mentionné à l'article 1er est fabriquée par :

Article 5

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament mentionné à l'article 1er doivent être conformes aux annexes III A et III B.

Article 6

La validité de cette autorisation est de cinq années à compter de la date de notification de la présente décision. Elle est renouvelable dans les conditions prévues à l'article R.5121-45 du code de la santé publique.

Article 7

Cette autorisation est délivrée sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence.

Article 8

Cette spécialité est un générique de VIREAD 245 mg, comprimé pelliculé.

Article 9

La date de commercialisation du médicament mentionné à l'article 1er doit être communiquée sans délai à l'Ansm, par l'établissement pharmaceutique exploitant. Celui-ci doit en outre respecter les obligations qui lui incombent en application de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique.

Article 10

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'Ansm avec la mention des numéros suivants.

Code Identifiant de Spécialité :

CIS : 6 567 516 6

Code identifiant de Présentation :

- 34009 300 962 6 0 : Flacon (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés
- 34009 300 962 7 7 : 30 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 962 8 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 339 1 2 : Flacon (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 comprimés.

Fait le 1 0 Juin, 2017

Le directeur adjoint
Direction des médicaments génériques, homéopathiques,
à base de plantes et des préparations

Aïaïrî RICHARD

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg

Pour chaque comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 117,87 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé ovale (dimensions 18 mm x 8,6 mm), biconvexe, de couleur bleu, portant sur une face « 300 » et sur l'autre face « T ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Infection par le VIH-1

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

Chez l'adulte, la démonstration du bénéfice apporté par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients nés de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 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).

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans.

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux, le choix d'un traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'histoire du traitement des patients.

Infection par le virus de l'hépatite B

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubrique 5.1).
- un virus de l'hépatite B présentant une résistance prouvée à la lamivudine (voir rubriques 4.8 et 5.1).
- une maladie hépatique décompensée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est indiqué pour le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH et/ou le traitement de l'hépatite B chronique.

Posologie

Chez l'adulte

La dose recommandée de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Hépatite B chronique

La durée optimale de traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativisation AgHBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBe ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBe ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

D'autres formes adaptées peuvent être disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou de l'hépatite B chronique chez l'adulte dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Population pédiatrique

VIH-1 : Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant \geq 35 kg, la dose recommandée de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le ténofovir disoproxil est également disponible sous forme de granulés pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 12 ans, et sous forme de comprimés plus faiblement dosés pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 6 à < 12 ans (voir rubrique 5.1). Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du ténofovir disoproxil 33 mg/g granulés et du ténofovir disoproxil 123 mg, 163 mg et 204 mg comprimés pelliculés.

La sécurité et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Hépatite B chronique

Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant \geq 35 kg, la dose recommandée de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubriques 4.8 et 5.1). La durée optimale de traitement n'est pas connue à l'heure actuelle.

La sécurité et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les enfants atteints d'hépatite B chronique âgés de 2 à < 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Le ténofovir disoproxil est également disponible sous forme de granulés à 33 mg/g pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou de l'hépatite B chronique chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, il doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux.

Chez l'adulte

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les patients adultes qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale, le ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement si il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé d'administrer du ténofovir disoproxil 33 mg/g granulés afin de réduire la dose quotidienne de ténofovir disoproxil chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du ténofovir disoproxil 33 mg/g granulés.

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min)

Les données issues des études cliniques évaluant l'administration d'une dose quotidienne unique de 245 mg de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées.

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min)

Pour les patients dans l'incapacité de prendre la formulation de ténofovir disoproxil sous forme de granulés, il est possible de prolonger les intervalles de prise des comprimés pelliculés à 245 mg. Il est possible d'administrer 245 mg de ténofovir disoproxil toutes les 48 heures selon une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique chez des sujets séronégatifs pour le VIH et non infectés par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, mais ceci n'a pas été confirmé par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse

Pour les patients dans l'incapacité de prendre la formulation de ténofovir disoproxil sous forme de granulés et sans aucune alternative de traitement disponible, il est possible de prolonger les intervalles de prise des comprimés pelliculés à 245 mg comme suit :

Insuffisance rénale sévère : 245 mg de ténofovir disoproxil peuvent être administrés toutes les 72 à 96 heures (administration deux fois par semaine).

Patients sous hémodialyse : 245 mg de ténofovir disoproxil peuvent être administrés tous les 7 jours après la fin d'une séance d'hémodialyse*.

Ces adaptations de l'intervalle entre les doses n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques. Les simulations indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

* 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 ne peut être établie pour les patients non hémodialysés avec une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

Population pédiatrique

L'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Si ténofovir disoproxil est arrêté chez des patients atteints d'hépatite B chronique avec ou sans co-infection par le VIH, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW doivent être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Une formulation de ténofovir disoproxil sous forme de granulés est disponible pour les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés. Cependant, les comprimés pelliculés de ténofovir disoproxil peuvent exceptionnellement être administrés après avoir défilé le comprimé dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

Un test de dépistage des anticorps anti-VIH doit être proposé à tous les patients infectés par le VHB avant de débuter le traitement par ténofovir disoproxil (voir plus bas : Co-infection par le VIH-1 et l'hépatite B).

VIH-1

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduit sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Hépatite B chronique

Les patients devront être informés qu'il n'a pas été prouvé que le ténofovir disoproxil prévienne le risque de transmission du VHB par contacts sexuels ou contamination par le sang. Des précautions adaptées doivent continuer à être prises.

Co-administration d'autres médicaments

- TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.
- TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.
- La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée.
- La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter le taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant analogues nucléosidiques/analogues nucléotidiques

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce chez les patients infectés par le VIH lorsque le ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir, ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour.

Effets rénaux et osseux dans la population adulte

Effets rénaux

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (voir rubrique 4.8).

Surveillance rénale

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par ténofovir disoproxil et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Prise en charge 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 chez tout patient adulte recevant du ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par le ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée chez les patients adultes 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). L'interruption du traitement par ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale

L'utilisation du ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique (tels les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2). Si l'administration concomitante du ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si TENOFVIR DISOPROXIL ARROW est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients recevant le ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

Le ténofovir disoproxil n'a pas été cliniquement évalué chez des patients recevant des médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale, impliquant les protéines de transport human organic anion transporter (hOAT) 1 et 3 ou la MRP 4 (ex : le cidofovir, médicament connu comme étant néphrotoxique). Ces protéines de transport rénal pourraient être responsables de la sécrétion tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale impliquant les protéines de transport hOAT 1 et 3 ou la MRP 4 pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. A moins d'être réellement nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale n'est pas recommandée. Cependant si cette association ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

La tolérance rénale du ténofovir disoproxil n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

Patients adultes présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Par conséquent, le ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et les patients nécessitant une hémodialyse, l'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n'est disponible, l'intervalle entre les administrations doit être adapté et la fonction rénale étroitement surveillée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effets osseux

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral infectés par le VIH, de légères diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. A 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir rubrique 4.8).

La suspicion ou la détection d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Effets rénaux et osseux dans la population pédiatrique

Il existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfices/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation.

Effets rénaux

Des effets indésirables rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à < 12 ans dans l'étude clinique GS-US-104-0352 (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Surveillance rénale

La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être évaluée avant l'initiation du traitement et doit être surveillée au cours du traitement comme chez l'adulte (voir plus haut).

Prise en charge de la fonction rénale

Si le taux de phosphate sérique s'avère être $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) chez tout patient pédiatrique recevant du ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement par ténofovir disoproxil. L'interruption du traitement par ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale

Les mêmes recommandations que celles chez l'adulte s'appliquent (voir plus haut).

Insuffisance rénale

L'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Le traitement par ténofovir disoproxil ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement.

Effets osseux

Le ténofovir disoproxil peut entraîner une diminution de la DMO. Les effets des variations de DMO associées au de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus (voir rubrique 5.1).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses chez les patients pédiatriques doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

Maladie hépatique

Les données concernant la tolérance et l'efficacité chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique sont très limitées.

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VHB présentant une maladie hépatique décompensée et un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Ces patients sont exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables rénaux ou hépatiques. Par conséquent, les paramètres rénaux et hépatobiliaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population de patients.

Exacerbations de l'hépatite

Exacerbations de la maladie au cours du traitement : Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se manifestent par des élévations transitoires du taux sérique d'ALAT. Une fois le traitement antiviral instauré, le taux sérique d'ALAT peut augmenter chez certains patients (voir rubrique 4.8). Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations du taux sérique d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation de la concentration sérique de la bilirubine ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus important de décompensation hépatique suite à une exacerbation de l'hépatite et doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement.

Exacerbations de la maladie après l'arrêt du traitement : Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont également été rapportées chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B. Les exacerbations post-traitement sont habituellement associées à une élévation d'ADN du VHB et semblent le plus souvent spontanément résolutive. Des cas d'exacerbations sévères, parfois fatales, ont cependant été rapportés. La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement tant au plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement contre l'hépatite B. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Les exacerbations de la maladie hépatique sont particulièrement graves et peuvent même s'avérer fatales chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée.

Co-infection par l'hépatite C ou D : Aucune donnée ne sont disponibles concernant l'efficacité du ténofovir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Co-infection par le VIH-1 et l'hépatite B : En raison du risque d'apparition d'une résistance du VIH, le ténofovir disoproxil doit être utilisé exclusivement dans le cadre d'un traitement par association appropriée d'antirétroviraux chez les patients co-infectés par le VIH/VHB. Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active, ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. Cependant, il est à noter que les élévations d'ALAT peuvent faire partie du processus de clairance du VHB lors du traitement par ténofovir (voir plus haut : Exacerbations de l'hépatite).

Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C

Il a été montré que la co-administration de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (rilonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par

lédipasvir/sofosbuvir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique, n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de lédipasvir/sofosbuvir avec le ténofovir disoproxil administré en association avec un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé (p. ex., atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante lédipasvir/sofosbuvir et le ténofovir disoproxil ainsi qu'un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles augmentations peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourissons non infectés par le VIH, exposés in utero et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé in utero à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les réinites à cytomegalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevée), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Personnes âgées

Le 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 ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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.

Utilisation concomitante non recommandée

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine

La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et Tableau 1).

Médicaments éliminés par voie rénale

Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins, la co-administration de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation du ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir, par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (voir rubrique 4.4).

Le tacrolimus pouvant affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration avec le ténofovir disoproxil.

Autres interactions

Les interactions entre le ténofovir disoproxil et d'autres médicaments sont listées dans le Tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour).

Tableau 1 : Interactions entre le ténofovir disoproxil et les autres médicaments

Médicament par classes Thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Ténofovir : ASC : ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du lopinavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

INTIs			
Didanosine	La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.	La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).	
Adéfovir dipivoxil	ASC : ↔ C _{max} : ↔	Le ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.4).	
Entécavir	ASC : ↔ C _{max} : ↔	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du ténofovir disoproxil avec entécavir.	

Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C		
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.) ¹	<p>Lédipasvir : ASC : ↑ 96% C_{max} : ↑ 68% C_{min} : ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔</p> <p>GS-331007² : ASC : ↔ C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 42%</p> <p>Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63%</p> <p>Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45%</p> <p>Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 47% C_{min} : ↑ 47%</p>	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).</p>

<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, dont les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).</p>	<p>Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↓ 27% C_{max} : ↓ 37% GS-331072 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 48% Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 50% C_{max} : ↑ 64% C_{min} : ↑ 59%</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>	<p>Lédipasvir : ASC : ↓ 34% C_{max} : ↓ 34% C_{min} : ↓ 34% Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331072 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 98% C_{max} : ↑ 79% C_{min} : ↑ 163%</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔</p> <p>GS-3310072 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir : ASC : ↑ 40% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91%</p>	

Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.</p>
<p>Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 19%</p> <p>GS-3310072 : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 23%</p> <p>Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 25% C_{min} : ↔</p>	

¹ Données obtenues après co-administration avec lédipasvir/sofosbuvir. Une administration espacée (12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.

² Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Études menées avec d'autres médicaments

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du ténofovir disoproxil avec emtricitabine, lamivudine, indinavir, éfavirenz, nelfinavir, saquinavir (potentialisé par ritonavir), méthadone, ribavirine, rifampicine, tacrolimus ou l'association contraceptive hormonale norgestimate/éthinyloestradiol.

Le ténofovir disoproxil doit être administré avec de la nourriture, pour augmenter la biodisponibilité du ténofovir (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé au ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La prescription de ténofovir disoproxil peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Il a été montré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du ténofovir chez les nouveau-nés/nourissons. Par conséquent, le ténofovir disoproxil ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Fertilité

On dispose de données cliniques limitées relatives à l'effet du ténofovir disoproxil sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du ténofovir disoproxil sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les patients devront être informés que des vertiges ont été observés au cours du traitement par le ténofovir disoproxil.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

VIH-1 et hépatite B :

De rares cas d'effets indésirables de type atteinte rénale, insuffisance rénale et tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

VIH-1 :

Des effets indésirables associés au traitement par le 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. Environ 1% des patients adultes traités par le ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

La co-administration de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

Hépatite B :

Des effets indésirables, le plus souvent légers, associés au traitement par le ténofovir disoproxil sont attendus chez environ un quart des patients traités. Lors des études cliniques chez les patients infectés par le VHB, l'effet indésirable survenu le plus fréquemment sous ténofovir disoproxil a été la nausée (5,4%).

Une exacerbation aiguë de l'hépatite a été rapportée chez des patients sous traitement ainsi que chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation de la sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil est basée sur les données de tolérance issues des études cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 2.

Études cliniques sur le VIH-1 :

L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VIH-1 est basée sur l'expérience acquise au cours de deux études, l'une réalisée chez 653 patients pré-traités, recevant pendant 24 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le ténofovir disoproxil (n = 443) versus placebo (n = 210), et l'autre, étude comparative contrôlée en double aveugle, réalisée chez 600 patients naifs recevant un traitement par le 245 mg de ténofovir disoproxil (n = 299) ou la stavudine (n = 301) en association avec la lamivudine et l'éfavirenz pendant 144 semaines.

Études cliniques sur l'hépatite B :

L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VHB est principalement basée sur l'expérience acquise au cours de deux études comparatives contrôlées en double aveugle réalisées chez 641 patients adultes atteints d'hépatite B chronique et d'une maladie hépatique compensée recevant pendant 48 semaines un traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil 245 mg par jour (n = 426) ou par adéfovir dipivoxil 10 mg par jour (n = 215). Les effets indésirables observés lors de la poursuite du traitement pendant 384 semaines étaient en conformité avec le profil de sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil. Après une baisse initiale d'environ -4,9 ml/min (selon l'équation de Cockcroft-Gault) ou -3,9 ml/min/1,73 m² (selon l'équation de modification of diet in renal disease [MDRD]) au bout des 4 premières semaines de traitement, la baisse annuelle de la fonction rénale rapportée chez les patients traités par le ténofovir disoproxil après l'initiation du traitement a été de -1,41 ml/min par an (selon l'équation de Cockcroft-Gault) et de -0,74 ml/min/1,73 m² par an (selon l'équation MDRD).

Patients présentant une maladie hépatique décompensée :

Le profil de sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée a été évalué dans le cadre d'une étude clinique contrôlée en double aveugle (GS-US-174-0108) au cours de laquelle les patients adultes ont reçu un traitement par le ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'entécavir plus ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'entécavir (n = 22) pendant 48 semaines.

Dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil, 7% des patients ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable ; chez 9% des patients, une augmentation confirmée de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl a été observé au cours des 48 premières semaines de traitement ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes sous traitement combiné contenant du ténofovir et le groupe sous entécavir. Après 168 semaines, 16% (7/45) des patients du groupe ténofovir disoproxil, 4% (2/45) des patients du groupe entécavir plus ténofovir disoproxil et 14% (3/22) des patients du groupe entécavir ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Treize pour cent (6/45) des patients du groupe ténofovir disoproxil, 13% (6/45) des patients du groupe entécavir plus ténofovir disoproxil et 9% (2/22) des patients du groupe entécavir ont présenté une augmentation confirmée de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl.

À la semaine 168, dans cette population de patients présentant une maladie hépatique décompensée, le taux de mortalité était de 13% (6/45) dans le groupe ténofovir disoproxil, 11% (5/45) dans le groupe entécavir plus ténofovir disoproxil et 14% (3/22) dans le groupe entécavir. Le taux de carcinome hépatocellulaire était de 18% (8/45) dans le groupe ténofovir disoproxil, 7% (3/45) dans le groupe entécavir plus ténofovir disoproxil et 9% (2/22) dans le groupe entécavir.

Les patients présentant un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) élevé à l'initiation du traitement sont exposés à un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'une hépatite B chronique résistante à la lamivudine :

Aucun nouvel effet indésirable lié au ténofovir disoproxil n'a été identifié lors d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) au cours de laquelle 280 patients résistants à la lamivudine ont reçu un traitement par le ténofovir disoproxil (n = 141) ou par l'association entécavir/ténofovir disoproxil (n = 139) pendant 240 semaines.

Les effets indésirables susceptibles d'être liés (au moins possiblement) au traitement sont présentés ci-dessous en fréquence par classe / organe. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés au ténofovir disoproxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation.

Fréquence	Ténofovir disoproxil
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très fréquent :	hypophosphatémie ¹
Peu fréquent :	hypokaliémie ¹
Rare :	acidose lactique
Affections du système nerveux :	
Très fréquent :	vertiges
Fréquent :	céphalées
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent :	douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent :	pancréatite
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent :	augmentation des transaminases
Rare :	stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent :	rash
Rare :	angioedème

^	fections musculo-squelettiques et systémiques :
Peu fréquent :	'rhabdomyolyse', faiblesse musculaire'
Rare :	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{1, 2} , myopathie'
^	fections du rein et des voies urinaires :
	élévation de la créatinine, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi)
Peu fréquent :	
Rare :	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ² , diabète insipide néphrogénique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent :	asthénie
Fréquent :	Fatigue

¹ Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au ténofovir disoproxil.

² Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées ni dans le cadre du programme d'accès étendu au ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés au ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers

VIH-1 et hépatite B :

Insuffisance rénale

Le ténofovir disoproxil pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8 Résumé du profil de sécurité d'emploi). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairesse de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques) présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

VIH-1 :

Interactions avec la didanosine

La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéoporose

Des cas d'ostéoporose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Hépatite B :

Exacerbations de l'hépatite en cours de traitement

Lors des études chez les patients naïfs de traitement par un nucléoside, des élévations d'ALAT sous traitement > 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial ont été notées chez 2,6% des patients traités par le ténofovir disoproxil. Les élévations d'ALAT sont apparues avec un délai médian de survenue de 8 semaines, se sont résolues lors de la poursuite du traitement et dans la majorité des cas, ont été associées à une réduction $\geq 2 \log_{10}$ copies/ml de la charge virale précédant l'élévation d'ALAT ou coïncidant avec elle. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Chez les patients infectés par le VHB, des signes cliniques et biologiques d'exacerbations de l'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement anti-VHB (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

VIH-1

L'évaluation des effets indésirables est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352), réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91) (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés lors des études cliniques avec le ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubriques 4.8, Tableau récapitulatif des effets indésirables, et 5.1).

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au ténofovir disoproxil (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 312 semaines) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de la filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 mL/min/1,73 m². Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé qui s'est améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil.

Hépatite B chronique

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0115) réalisée chez 106 patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ou un placebo (n = 54) pendant 72 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients adolescents qui ont reçu le traitement par le ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux qui ont été observés dans les études cliniques menées sur le ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubriques 4.8, Tableau récapitulatif des effets indésirables, et 5.1).

Des baisses de DMO ont été observées chez les adolescents infectés par le VHB. Les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Autre(s) population(s) particulièr(e)s

Personnes âgées

Le 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 ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale

Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale et traités par ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). L'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas

recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.santefr.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

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

Prise en charge

Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF07

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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, un strict terminateur de chaîne, par des enzymes cellulaires exprimées de manière constitutive. 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 la transcriptase inverse du VIH-1 et la polymérase du VHB 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 polymérases cellulaires α , β et γ . 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 $\mu\text{mol/l}$.

Données relatives au VIH

Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VIH :

La concentration de ténofovir nécessaire pour produire une inhibition de 50% (CE_{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 VHBaL dans les monocyes/macrophages primaires. Le ténofovir montre également une activité in vitro vis-à-vis du VIH-2, avec une CE_{50} de 4,9 $\mu\text{mol/l}$ dans les cellules MT-4.

Résistance :

Des souches VIH-1 dont la sensibilité au ténofovir était réduite et dont la transcriptase inverse présentait la mutation K65R ont été sélectionnées in vitro et chez certains patients (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Le ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients pré-traités par des antirétroviraux et porteurs de souches présentant la mutation K65R (voir rubrique 4.4). Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité au ténofovir.

Des études cliniques menées chez des patients pré-traités ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir disoproxil 245 mg vis-à-vis des souches de VIH-1 présentant une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques. Les résultats indiquent que 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 réponse réduite au traitement par ténofovir disoproxil 245 mg.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets du ténofovir disoproxil chez des patients adultes infectés par le VIH-1 pré-traités et naïfs de la maladie ont été démontrés au cours d'études cliniques d'une durée respective de 48 et 144 semaines.

Dans l'étude GS-99-907, 550 patients adultes pré-traités ont reçu soit un placebo soit le ténofovir disoproxil 245 mg pendant 24 semaines. A l'initiation du traitement, 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 l'initiation du traitement 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 l'initiation du traitement (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 ($p < 0,0001$). On a constaté une différence statistiquement significative en faveur du groupe ténofovir disoproxil 245 mg en terme de variation moyenne pondérée en fonction du temps à la semaine 24 (DAVG24) par rapport à l'initiation du traitement, du taux de CD4 (+13 cellules/mm³ dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg contre -11 cellules/mm³ dans le groupe placebo, $p = 0,0008$). La réponse antivirale au ténofovir disoproxil 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 du 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 ont développé la mutation K65R au cours des 48 premières semaines.

L'étude GS-99-903, conduite sur 144 semaines, en double aveugle, et contrôlée, a évalué l'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg versus la stavudine chacun en association avec la lamivudine et l'éfavirenz chez des patients adultes 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 (pour laquelle les données manquantes et changements de traitement antirétroviral (ART) étaient comptés comme des échecs) a montré que la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml à 48 semaines de traitement était respectivement de 80% et 76%, dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg comparé à 84% et 80% dans le bras stavudine. A 144 semaines, la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml était respectivement de 71% et 68% dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg comparé à 64% et 63% dans le bras stavudine.

La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 et du nombre de CD4 à 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 et stavudine). Ces variations moyennes par rapport aux valeurs initiales sont restées similaires à 144 semaines dans les 2 groupes de traitement (-3,07 et -3,03 log₁₀ copies/ml ; +263 et +283 cellules/mm³ respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg et stavudine). Une réponse homogène au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg 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 ténofovir disoproxil par rapport au groupe témoin actif (2,7% contre 0,7%). La résistance à l'éfavirenz 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. Huit patients ont présenté la mutation K65R dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg, 7 pendant les 48 premières semaines de l'essai et le dernier à la semaine 96. Aucune mutation K65R supplémentaire ne s'est développée jusqu'à 144 semaines. Une mutation du génome viral K70E a été rapportée chez un patient inclus dans le bras ténofovir disoproxil. Les analyses aussi bien génotypiques que phénotypiques n'ont mis en évidence aucun autre mode de résistance au ténofovir.

Données relatives au VHB

Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VHB :

L'activité antivirale in vitro du ténofovir vis-à-vis du VHB a été évaluée dans la lignée cellulaire HepG2 2.2.15. Les valeurs de la CE50 du ténofovir ont été comprises entre 0,14 et 1,5 µmol/l, avec des valeurs de la CC50 (concentration amenant une cytotoxicité de 50%) > 100 µmol/l.

Résistance :

Aucune mutation du VHB associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Lors des tests sur cellules, des souches de VHB exprimant les mutations rV173L, rL180M et rM204I/V associées à une résistance à la lamivudine et la telbivudine ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,7 à 3,4 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rL180M, rT184G, rS202G/I, rM204V et rM250V associées à une résistance à l'entécavir ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,6 à 6,9 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rA181V et rN236T associées à une résistance à l'adéfovir ont montré une sensibilité au ténofovir de 2,9 à 10 fois celle du virus de type sauvage. Les virus porteurs de la mutation rA181T sont restés sensibles au ténofovir avec des valeurs de la CE50 correspondant à 1,5 fois celle du virus de type sauvage.

Efficacité et sécurité cliniques

La démonstration du bénéfice apporté par le ténofovir disoproxil dans le cas de maladies compensées et décompensées se base sur les réponses virologiques, biochimiques et sérologiques observées chez les adultes présentant une hépatite B chronique AghBe positif ou AghBe négatif. Les patients traités incluaient des patients nés de traitement, des patients prétraités par la lamivudine, des patients prétraités par l'adéfovir dipivoxil et des patients qui présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude. Le bénéfice apporté a aussi été démontré sur la base des réponses histologiques chez des patients atteints d'une maladie hépatique compensée.

Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée à 48 semaines (études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103)

Les résultats sur 48 semaines de deux études randomisées de phase 3 en double aveugle comparant le ténofovir disoproxil et l'adéfovir dipivoxil chez des patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous. L'étude GS-US-174-0103 a été menée chez 266 patients AghBe positifs (randomisés et traités). L'étude GS-US-174-0102 a été menée chez 375 patients AghBe négatifs et Ac anti-HBe positifs (randomisés et traités).

Lors de ces deux études, le ténofovir disoproxil s'est avéré significativement supérieur à l'adéfovir dipivoxil s'agissant du critère principal d'efficacité, la réponse complète (définie comme un taux d'ADN de VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell). Le traitement par ténofovir disoproxil 245 mg a également été associé à des proportions significativement plus grandes de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml par comparaison avec le traitement par adéfovir dipivoxil 10 mg. Les deux traitements ont donné des résultats similaires en termes de réponse histologique (définie comme une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell) à la semaine 48 (voir le Tableau 3 ci-dessous).

Lors de l'étude GS-US-174-0103, une proportion significativement plus grande de patients dans le groupe ténofovir disoproxil, par rapport aux patients du groupe adéfovir dipivoxil, a présenté un taux d'ALAT normalisé et a obtenu une négativation de l'AghBs à la semaine 48 (voir le Tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3 : Paramètres d'efficacité chez les patients AghBe négatifs et AghBe positifs avec maladie hépatique compensée à la semaine 48

Paramètre	Etude 174-0102 (AghBe négatifs)		Etude 174-0103 (AghBe positifs)	
	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adéfovir dipivoxil 10 mg n = 125	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adéfovir dipivoxil 10 mg n = 90
Réponse complète ^a (%)	71*	49	67*	12
Histologie				
Réponse histologique	72	69	74	68
Réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial ^b (log ₁₀ copies/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
ADN du VHB (%)				
< 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%)				
ALAT normalisée ^d	76	77	68*	54
Sérologie (%)				
Négativation AghBe/séroconversion HBe	n/a	n/a	22/21	18/18
Négativation AghBs/séroconversion HBs	0/0	0/0	3*/1	0/0

* valeur de p versus adéfovir dipivoxil < 0,05.

^a Réponse complète définie comme un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-

inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

^b Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

^c La réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial reflète uniquement la différence entre le taux

initial d'ADN du VHB et la limite de détection (LDD) du test.

^d La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

n/a= non applicable.

L'administration du ténofovir disoproxil a été associée à des proportions significativement plus grandes de patients présentant un taux d'ADN du VHB indétectable (< 169 copies/ml < 29 UI/ml) ; ce qui correspond à la limite de quantification du test de Roche Cobas Tagman pour le VHB), par comparaison avec l'adéfovir dipivoxil (étude GS-US-174-0102 ; 91%, 56% et étude GS-US-174-0103 ; 69%, 9%, respectivement).

La réponse au traitement par ténofovir disoproxil a été comparable chez les patients prétraités par un nucléoside (n = 51) et les patients nés de traitement par un nucléoside (n = 375) ainsi que chez les patients présentant initialement un taux d'ALAT normal (n = 21) et anormal

(n = 405) lorsque les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 ont été combinées. Sur les 51 patients prétraités par un nucléoside, 49 avaient reçu précédemment de la lamivudine. 73% des patients prétraités par un nucléoside et 69% des patients nés de traitement par un nucléoside ont

obtenue une réponse complète au traitement : 90% des patients pré-traités par un nucléoside et 88% des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Tous les patients dont le taux d'ALAT était normal initialement et 88% des patients dont le taux d'ALAT était initialement anormal ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml.

Expérience au-delà de 48 semaines dans le cadre des études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103

Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, on a proposé aux patients qui avaient été traités en double aveugle pendant 48 semaines (soit par ténofovir disoproxil 245 mg, soit par adéfovir dipivoxil 10 mg) de poursuivre l'étude, sans aucune interruption de traitement, en recevant en ouvert du ténofovir disoproxil. Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, respectivement 77% et 61% des patients ont continué l'étude jusqu'à la semaine 384. La suppression virale et les réponses biochimiques et sérologiques ont été maintenues à 96, 144, 192, 240, 288 et 384 semaines chez les patients traités par ténofovir disoproxil (voir les Tableaux 4 et 5 ci-dessous).

Tableau 4 : Paramètres d'efficacité chez les patients AgHBe négatifs avec maladie hépatique compensée sous traitement en ouvert, aux semaines 96, 144, 192, 240, 288 et 384

Paramètre ^a	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg n = 125					
	96 ^b	144 ^c	192 ^d	240 ^e	288 ^f	384 ^g	96 ^c	144 ⁱ	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
Semaine	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ADN du VHB (%)												
< 400 copies/ml (< 69 UI/ml)												
ALAT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
ALAT normalisée^d												
Sérologie (%)												
Négativité AgHBe/ séroconversion HBs	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Négativité AgHBs/ séroconversion HBs	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 384^{ème} semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 384 semaines, sont inclus dans le dénominateur.

^b 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^c 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^d La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

^e 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^f 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^g 48 semaines de traitement en double-aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^h 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

ⁱ 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^j 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^k Un patient de ce groupe a été identifié AgHBe négatif pour la première fois à la visite de la semaine 240 et était toujours présent dans l'étude à la fin de la prise en compte des données. La négativité de l'AgHBs chez ce sujet a toutefois été confirmée de façon définitive à la visite suivante.

^l 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^m 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

ⁿ Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier excluant les données collectées après l'ajout de l'émtricitabine au traitement ouvert par ténofovir disoproxil (KM-TDF).

^o 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^p 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

n/a : non applicable.

Tableau 5 : Paramètres d'efficacité chez les patients AgHBe positifs avec maladie hépatique compensée sous traitement en ouvert, aux semaines 96, 144, 192, 240, 288 et 384

Paramètre ^a	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg n = 90					
	96 ^b	144 ^c	192 ^d	240 ^e	288 ^f	384 ^g	96 ^c	144 ⁱ	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
Semaine	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ADN du VHB (%)												
< 400 copies/ml (< 69 UI/ml)												
ALAT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
ALAT normalisée^d												
Sérologie (%)												
Négativité AgHBe/ séroconversion HBs	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Négativité AgHBs/ séroconversion HBs	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ⁱ	12/ 8 ^j	15/ 12 ^k	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^j	11/ 10 ^j	13/ 11 ^j

^a Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 384^{ème} semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 384 semaines, sont inclus dans le dénominateur.

^b 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^c 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^d La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies d'une phase allant jusqu'à

192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

Expérience acquise chez les patients avec co-infection par le VIH ayant été traités antérieurement par la lamivudine

Lors d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle sur 48 semaines du ténofovir disoproxil

245 mg chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et par l'hépatite B chronique avec traitement antérieur par la lamivudine (étude ACTG 5127), les taux sériques moyens initiaux d'ADN du VHB chez les patients randomisés dans le groupe ténofovir ont été de 9,45 log₁₀ copies/ml (n = 27). Chez les patients pour lesquels des données étaient disponibles à 48 semaines (n = 18), le traitement par ténofovir disoproxil 245 mg a été associé à une réduction moyenne du taux sérique d'ADN du VHB par rapport au taux initial de 5,74 log₁₀ copies/ml. En outre, 61% des patients présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 48.

Expérience acquise chez les patients montrant une réplication virale persistante (étude GS-US-174-0106)

L'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg ou du ténofovir disoproxil 245 mg associé à 200 mg d'émtricitabine ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (étude GS-US-174-0106) chez des patients adultes AghBe positifs et AghBe négatifs ayant connu une virémie persistante (taux d'ADN du VHB ≥ 1 000 copies/ml) sous traitement par adéfovir dipivoxil 10 mg pendant plus de 24 semaines.

A l'initiation de l'étude, 57% des patients randomisés dans le groupe ténofovir disoproxil, versus 60% des patients randomisés dans le groupe traité par l'association émtricitabine et ténofovir disoproxil, avaient déjà été traités par la lamivudine. Globalement, à la semaine 24, 66% (35/53) des patients traités par le ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml (< 69 UJ/ml), versus 69% (36/52) des patients traités par l'association émtricitabine et ténofovir disoproxil (p = 0,672). Par ailleurs, 55% (29/53) des patients traités par le ténofovir disoproxil ont présenté un taux d'ADN du VHB indétectable (< 169 copies/ml [< 29 UJ/ml] ; ce qui correspond à la limite de quantification du test de Roche Cobas TaqMan pour le VHB), versus 60% (31/52) des patients traités par l'association émtricitabine et ténofovir disoproxil (p = 0,504). Les comparaisons entre les groupes de traitement au-delà de la semaine 24 sont difficiles à interpréter car les investigateurs avaient la possibilité d'intensifier le traitement en passant à un traitement ouvert par l'association émtricitabine et ténofovir disoproxil. Des études à long terme évaluant le rapport bénéfice/risque de la bithérapie associant l'émtricitabine et le ténofovir disoproxil chez les patients présentant une mono-infection par le VHB sont en cours.

Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée à 48 semaines (étude GS-US-174-0108)

L'étude GS-US-174-0108 est une étude randomisée et contrôlée en double aveugle évaluant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil (n = 45), de l'émtricitabine plus ténofovir disoproxil (n = 45), et de l'émtricitabine plus ténofovir disoproxil (n = 22), chez des patients atteints d'une maladie hépatique décompensée. Dans le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil, les patients présentaient un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) moyen de 7,2, un taux moyen d'ADN du VHB de 5,8 log₁₀ copies/ml et un taux sérique d'ALAT de 61 U/l à l'initiation de l'étude.

Quarante-deux pour cent (19/45) des patients avaient reçu un traitement antérieur par la lamivudine pendant au moins 6 mois, 20% (9/45) des patients avaient reçu un traitement antérieur par l'adéfovir dipivoxil et 9 des 45 patients (20%) présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude. Le critère principal de jugement était un critère composite de tolérance associant l'arrêt du traitement du fait d'un effet indésirable et l'augmentation confirmée de la créatinine sérique ≥ 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl.

Parmi les patients dont le score CPT était ≤ 9, 74% (29/39) des patients du groupe traité par le ténofovir disoproxil et 94% (33/35) des patients du groupe traité par l'émtricitabine plus ténofovir disoproxil ont atteint un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml après 48 semaines de traitement.

Globalement, les données issues de cette étude sont trop limitées pour tirer des conclusions définitives sur la comparaison de l'émtricitabine plus ténofovir disoproxil versus ténofovir disoproxil (voir Tableau 7 ci-dessous).

° 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

° Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier incluant les données collectées après l'ajout de l'émtricitabine au traitement ouvert par ténofovir disoproxil (KM-ITT).

° 48 semaines de traitement en double-aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

° Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier excluant les données collectées après l'ajout de l'émtricitabine au traitement ouvert par ténofovir disoproxil (KM-TDF).

° 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

° 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

Les données de la biopsie du foie à l'inclusion dans l'étude et à la semaine 240 étaient disponibles pour 331 des 489 patients qui étaient encore présents dans les études GS-US-174-0102 et

GS-US-174-0103 à la semaine 240 (voir le Tableau 6 ci-dessous). Quatre-vingt-quinze pour cent (225/237) des patients initialement sans cirrhose et 99% (93/94) des patients initialement avec cirrhose présentaient soit une absence d'évolution soit une amélioration de leur fibrose (score de fibrose d'Ishak). Sur les 94 patients initialement avec cirrhose (score de fibrose d'Ishak : entre 5 et 6), 26% (24) n'ont présenté aucun changement du score de fibrose d'Ishak et 72% (68) ont présenté une régression de la cirrhose à la semaine 240 avec une réduction d'au moins 2 points du score de fibrose d'Ishak.

Tableau 6 : Réponse histologique (%) chez les patients AghBe négatifs et AghBe positifs avec maladie hépatique compensée à la semaine 240 par rapport à l'inclusion dans l'étude

	Etude 174-0102 (AghBe négatifs)		Etude 174-0103 (AghBe positifs)	
Ténofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^a	Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi ténofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi ténofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d	
Réponse histologique ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	
			92 [36/39]	

° La population prise en compte pour l'analyse histologique comprenait uniquement les patients pour lesquels les données de biopsie du foie étaient disponibles (données manquantes = exclusion) à la semaine 240. Les réponses après ajout d'émtricitabine étaient exclues (17 sujets au total sur les deux études).

° Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

Tableau 7 : Paramètres de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients décompensés à la semaine 48

Étude 174-0108		Étude 174-0121	
Paramètre	Ténofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Émtricitabine 200 mg/ ténofovir disoproxil 245(0,5 mg ou 1 mg) mg (n = 45)	Entécavir 245(0,5 mg ou 1 mg) n = 22
Arrêt permanent du médicament de l'étude à cause de l'apparition d'un effet indésirable durant le traitement n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Augmentation confirmée de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl par rapport à l'initiation de l'étude ou taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ADN du VHB n (%) < 400 copies/ml	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%)	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Baisse ≥ 2 points du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude n (%)	17/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
EVT par rapport à l'initiation de l'étude	0,8	-0,9	-1,3
MELD par rapport à l'initiation de l'étude	1,8	-2,3	-2,6

^a valeur de p comparant les groupes de traitement contenant du ténofovir versus le groupe entécavir = 0,622,
^b valeur de p comparant les groupes de traitement contenant du ténofovir versus le groupe entécavir = 1,000.

Expérience au-delà de 48 semaines dans l'étude GS-US-174-0108

Selon une analyse définissant les patients en échec thérapeutique comme les patients n'ayant pas terminé leur traitement ou ayant changé de traitement, 50% (21/42) des patients recevant le ténofovir disoproxil, 76% (28/37) des patients recevant l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil et 52% (11/21) des patients recevant l'entécavir ont obtenu un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 168.

Expérience acquise à 240 semaines chez les patients porteurs d'un VHB résistant à la lamivudine (étude GS-US-174-0121)

L'efficacité et la tolérance de 245 mg de ténofovir disoproxil ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) conduite chez des patients AghBe positifs et AghBe négatifs (n = 280) présentant une maladie hépatique compensée, une virémie (taux d'ADN du VHB $\geq 1\ 000$ U/ml), et une résistance à la lamivudine mise en évidence par analyse génotypique (rM204I/V +/- rL180M). Seuls cinq patients présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir à l'initiation de l'étude. Cent quarante-et-un et 139 patients adultes ont été randomisés respectivement dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil et dans le groupe traité par l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil. Les caractéristiques démographiques à l'initiation de l'étude étaient similaires dans les deux groupes de traitement : à l'initiation de l'étude, 52,5% des patients

étaient AghBe négatifs, 47,5% étaient AghBe positifs, le taux moyen d'ADN du VHB était de 6,5 log₁₀ copies/ml et le taux d'ALAT moyen était de 79 U/l.

Après 240 semaines de traitement, 117 patients sur 141 (83%) randomisés dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil ont présenté un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et 51 patients sur 79 (65%) ont présenté une normalisation du taux d'ALAT. Après 240 semaines de traitement par l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil, 115 patients sur 139 (83%) ont présenté un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et 59 patients sur 83 (71%) ont présenté une normalisation du taux d'ALAT. Parmi les patients AghBe positifs randomisés dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil, 16 patients sur 65 (25%) ont présenté une perte de l'AghBe et 8 patients sur 65 (12%) ont présenté une séroconversion anti-HBe au cours des 240 semaines. Chez les patients AghBe positifs randomisés dans le groupe traité par l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil, 13 patients sur 68 (19%) ont présenté une perte de l'AghBe et 7 patients sur 68 (10%) ont présenté une séroconversion anti-HBe au cours des 240 semaines. Deux patients randomisés dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil ont présenté une perte de l'AghBs au cours des 240 semaines, mais pas de séroconversion anti-HBs. Cinq patients randomisés dans le groupe traité par l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil ont présenté une perte de l'AghBs et 2 de ces 5 patients ont présenté une séroconversion anti-HBs.

Résistance clinique

Chez 426 patients AghBe négatifs (GS-US-174-0102, n = 250) et AghBe positifs (GS-US-174-0103, n = 176) initialement randomisés pour un traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivi d'un traitement en ouvert par ténofovir disoproxil, les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales. Les tests de résistance génotypiques réalisés chez tous les patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml aux semaines 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) et 384 (n = 2) sous ténofovir disoproxil en monothérapie ont montré qu'aucune mutation associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée.

Chez 215 patients AghBe négatifs (GS-US-174-0102, n = 125) et AghBe positifs (GS-US-174-0103, n = 90) initialement randomisés pour un traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivi d'un traitement en ouvert par ténofovir disoproxil, les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales. Les tests de résistance génotypiques réalisés chez tous les patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml aux semaines 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) et 384 (n = 2) sous ténofovir disoproxil en monothérapie ont montré qu'aucune mutation associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée.

Dans l'étude GS-US-174-0108, 45 patients (dont 9 patients présentant des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont reçu du ténofovir disoproxil pendant une période allant jusqu'à 168 semaines. Des données génotypiques obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 6/8 patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats. Une analyse génotypique a été réalisée chez 5 patients du groupe ténofovir disoproxil après la semaine 48. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été détectée chez ces patients.

Dans l'étude GS-US-174-0121, 141 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude ont reçu du ténofovir disoproxil pendant une période allant jusqu'à 240 semaines. Au total, 4 patients ont présenté un épisode virémique (taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml) lors de leur dernière évaluation sous ténofovir disoproxil. Des données de séquençage obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 2 de ces 4 patients. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Dans une étude pédiatrique (GS-US-174-0115), 52 patients (dont 6 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu du ténofovir disoproxil en aveugle pendant une période allant jusqu'à 72 semaines, puis un relais par le ténofovir disoproxil en ouvert a été effectué chez 51/52 patients (groupe TDF-TDF). Des analyses génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48 (n = 6), à la semaine 72 (n = 5), à la semaine 96 (n = 4), à la semaine 144 (n = 2) et à la semaine 192 (n = 3).

Cinquante-quatre patients (dont 2 présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu le placebo en aveugle pendant 72 semaines, puis 52/54 patients ont reçu le ténofovir disoproxil (groupe PLB-TDF). Des analyses

génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 96 (n = 17), à la semaine 144 (n = 7) et à la semaine 192 (n = 8). Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Population pédiatrique

VIH-1 :

Dans l'étude GS-US-104-0321, 87 patients infectés par le VIH-1, prétraités, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu pendant 48 semaines soit du ténofovir disoproxil (n = 45) soit un placebo (n = 42), en association avec un traitement de base optimisé. En raison des limitations de l'étude, le bénéfice du ténofovir disoproxil par rapport au placebo n'a pas été démontré sur la base des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 à la semaine 24. Un bénéfice est toutefois attendu chez les adolescents sur la base de l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte et des données pharmacocinétiques comparatives (voir rubrique 5.2).

Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de densité minérale osseuse (DMO) était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,004 et -0,809 au niveau du rachis lombaire et de -0,866 et -0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double-aveugle) étaient de -0,215 et -0,165 au niveau du rachis lombaire et de -0,254 et -0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. A la semaine 48, six adolescents du groupe ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4%). Parmi les 28 patients recevant un traitement par ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de -0,341 au niveau du rachis lombaire et de -0,458 pour l'ensemble du corps.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 97 patients prétraités âgés de 2 à < 12 ans présentant une suppression virale stable avec des protocoles de traitement contenant de la stavudine ou de la zidovudine ont été randomisés de manière à soit recevoir du ténofovir disoproxil à la place de la stavudine ou de la zidovudine (n = 48), soit poursuivre le protocole de traitement initial (n = 49) pendant 48 semaines. A la semaine 48, 83% des patients du groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et 92% des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. La différence observée en termes de proportion de patients ayant conservé un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48 était principalement influencée par le nombre plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe recevant le ténofovir disoproxil. Lorsque les données manquantes étaient exclues, 91% des patients du groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et 94% des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48.

Des baisses de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil ou par la stavudine ou la zidovudine, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,034 et -0,498 au niveau du rachis lombaire et de -0,471 et -0,386 pour l'ensemble du corps.

Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase randomisée) étaient de 0,032 et 0,087 au niveau du rachis lombaire et de -0,184 et -0,027 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et stavudine ou zidovudine. Le taux moyen de gain de DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48 était similaire entre le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. Le gain total pour l'ensemble du corps était plus faible dans le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil que dans le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. A la semaine 48, un patient traité par le ténofovir disoproxil et aucun des patients traités par la stavudine ou la zidovudine présentait une perte significative (> 4%) de DMO au niveau du rachis lombaire. Les Z-scores de DMO ont diminué de -0,012 au niveau du rachis lombaire et de -0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 patients ayant été traités par le ténofovir disoproxil pendant 96 semaines. Les Z-scores de DMO n'ont pas été ajustés en fonction de la taille et du poids.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 104 semaines).

Hépatite B chronique :

Dans l'étude GS-US-174-0115, 106 patients AgHBe négatifs et AgHBe positifs âgés de 12 à < 18 ans présentant une infection chronique par le VHB [ADN du VHB $\geq 10^5$ copies/ml, élévation des taux sériques d'ALAT ($\geq 2 \times$ LSN) ou antécédents d'élévation des taux sériques d'ALAT au cours des 24 derniers mois] ont reçu pendant 72 semaines soit du ténofovir disoproxil 245 mg (n = 52) soit un placebo (n = 54). Les patients devaient être naïfs de traitement par le ténofovir disoproxil, mais pouvaient avoir reçu des traitements à base d'interféron (plus de 6 mois avant la sélection dans l'étude) ou tout autre traitement nucléosidique/nucléotidique oral anti-VHB ne contenant pas du ténofovir disoproxil (plus de 16 semaines avant la sélection dans l'étude). A la semaine 72, 88% (46/52) des patients du groupe traité par le ténofovir disoproxil et 0% (0/54) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Soixante-quatorze pour cent (26/35) des patients du groupe ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normalisé à la semaine 72, contre 31% (13/42) des patients du groupe placebo. La réponse au traitement par le ténofovir disoproxil était comparable chez les patients naïfs de traitement par un nucléos(t)ide (n = 20) et chez les patients prétraités par un nucléos(t)ide (n = 32), y compris les patients résistants à la lamivudine

(n = 6). Quatre-vingt-quinze pour cent des patients naïfs de traitement par un nucléos(t)ide, 84% des patients prétraités par un nucléos(t)ide et 83% des patients résistants à la lamivudine ont obtenu un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 72. Trente-et-un des 32 patients prétraités par un nucléos(t)ide avaient reçu un traitement antérieur par la lamivudine. A la semaine 72, 96% (27/28) des patients en phase immunitaire active (ADN du VHB $\geq 10^5$ copies/ml, ALAT sérique > 1,5 x LSN) dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil et 0% (0/32) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Soixante-quinze pour cent (21/28) des patients en phase immunitaire active dans le groupe ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 72, contre 34% (11/32) des patients du groupe placebo.

Après 72 semaines de traitement randomisé en aveugle, chaque patient pouvait recevoir un traitement par le ténofovir disoproxil en ouvert jusqu'à la semaine 192. Après la semaine 72, la suppression virologique était maintenue chez les patients ayant reçu le ténofovir disoproxil pendant la période en double aveugle puis en ouvert (groupe TDF-TDF) : 86,5% (45/52) des patients du groupe TDF-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 192. Parmi les patients ayant reçu le placebo durant la période en double aveugle, la proportion de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml a augmenté brusquement après le relais par le TDF en ouvert (groupe PLB-TDF) à 74,1% (40/54) des patients du groupe PLB-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 192. La proportion de patients présentant une normalisation du taux d'ALAT à la semaine 192 dans le groupe TDF-TDF était de 75,8% (25/33) parmi ceux qui étaient AgHBe positifs à l'inclusion et de 100,0% (2 patients sur 2) parmi ceux qui étaient AgHBe négatifs à l'inclusion. Après 192 semaines, le pourcentage de patients présentant une séroconversion HBe était comparable dans les groupes TDF-TDF et PLB-TDF (37,5% et 41,7%, respectivement).

Les données relatives à la densité minérale osseuse (DMO) issues de l'étude GS-US-174-0115 sont résumées dans le Tableau 8 :

Tableau 8 : Mesure de la densité minérale osseuse à l'inclusion, à la semaine 72 et à la semaine 192

	Inclusion TDF-TDF	Semaine 72		Semaine 192	
		PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF
Score Z moyen (écart-type) de DMO au-0,42 niveau du rachis lombaire ^a		-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)
Variation depuis l'inclusion du score Z					
moyen (écart-type) de DMO au niveau du rachis lombaire ^a	n/a		-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)

Score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps ^a	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Diminution d'au moins 6% de la DMO au niveau rachis lombaire ^b	n/a	n/a	1,9% (1 patient)	0%	3,8% (2 patients)	3,7% (2 patients)
Diminution d'au moins 6% de la DMO pour l'ensemble du corps ^b	n/a	n/a	0%	0%	0%	1,9% (1 patient)
Augmentation moyenne en % de la DMO au niveau rachis lombaire	n/a	n/a	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Augmentation moyenne en % de la DMO pour l'ensemble du corps	n/a	n/a	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n/a = non applicable.

^a Scores Z de DMO non corrigés en fonction de la taille et du poids.

^b Critère principal de jugement de tolérance à 72 semaines.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le ténofovir disoproxil dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'infection par le VIH-1 et d'hépatite B chronique (Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le 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 ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} de l'ASC et de la C_{min} du ténofovir, obtenues chez des patients infectés par le VIH après administration de doses multiples de ténofovir disoproxil, étaient respectivement égales à 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng/ml et 64,4 (39,4%) ng/ml. 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 de la nourriture. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25%. L'administration 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 de ténofovir disoproxil chez un patient avec un repas, la C_{max} sérique médiane est comprise entre 213 et 375 ng/ml.

Cependant, l'administration de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas 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 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 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 d'inhibition du métabolisme des médicaments métabolisés par chacune des principales isoformes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 et CYP1A1/2). A la concentration de 100 µmol/l, le ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoformes 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 ténofovir disoproxil et les médicaments métabolisés par le CYP450, reste peu probable.

Élimination

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/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.

Les études ont établi que la voie d'élimination par sécrétion tubulaire active du ténofovir correspondait à un influx dans les cellules tubulaires proximales par le biais des transporteurs hOAT (human organic anion transporters) 1 et 3 et par un efflux dans l'urine par le biais de la protéine multirésistante aux médicaments MRP 4 (multidrug resistant protein 4).

Linéarité/non-linéarité

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir étaient indépendantes de la dose 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

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des personnes âgées (plus de 65 ans).

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

VIH-1

La pharmacocinétique du ténofovir à l'état d'équilibre a été évaluée chez 8 patients adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à < 18 ans) dont le poids corporel était \geq 35 kg. Les C_{max} et l'ASC₀₋₂₄ moyennes (\pm ET) étaient respectivement de $0,38 \pm 0,13$ µg/ml et $3,39 \pm 1,22$ µg·h/ml. L'exposition au ténofovir chez les patients adolescents recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg une fois par jour.

Hépatite B chronique :

À l'état d'équilibre, l'exposition au ténofovir chez les patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) infectés par le VHB recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg une fois par jour.

Aucune étude pharmacocinétique avec les comprimés de 245 mg de ténofovir disoproxil n'a été réalisée chez des enfants âgés de moins de 12 ans ou souffrant d'insuffisance rénale.

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 adultes non infectés par le VIH et par le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de base de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale quand ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère quand ClCr = 50-79 ml/min ; modérée quand ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min). Par comparaison à des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (%CV) a augmenté de 2 185 (12%) ng·h/ml chez les patients ayant une ClCr > 80 ml/min à 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml et 15 985 (45%) 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) (ClCr < 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 chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min ou chez les patients qui sont déjà en IRT et nécessitent une dialyse (voir rubrique 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.

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée. Aucune donnée permettant de faire des recommandations posologiques n'est disponible (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients adultes non infectés par le VIH et par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (%CV) de la C_{max} et de l'ASC_{0-∞} du ténofovir étaient de 223 (34,8%) ng/ml et 2 050 (50,8%) ng·h/ml chez les sujets normaux comparées avec respectivement 289 (46,0%) ng/ml et 2 310 (43,5%) ng·h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8%) ng/ml et 2 740 (44,0%) ng·h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère.

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 préclinique

Les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois

supérieures à l'exposition atteinte chez les patients pédiatriques ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris in vitro, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris in vivo.

Des études de cancérogénèse par voie orale chez le rat et le souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité pré- et post-natales à des doses toxiques pour la mère.

La substance active, le ténofovir disoproxil, et les principaux produits de sa transformation sont persistants dans l'environnement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noxau

Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171), triacétine, laques aluminiques d'indigotine (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) ou (PVC/PVC/Aluminium)

30 ou 90 comprimés pelliculés en flacon blanc, opaque en polyéthylène haute densité (PEHD), avec fermeture de sécurité enfant blanche, opaque en polypropylène, et un déshydratant de gel de silice.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 300 962 6 0 : Flacon (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés.
- 34009 300 962 7 7 : 30 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 962 8 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 339 1 2 : Flacon (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 comprimés.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament

APL SWIFT SERVICES (MALTA) LTD.
HF26, HAL FAR INDUSTRIAL ESTATE
BIRZEBBUGIA, BBG 3000
MALTE

OU

MILPHARM LTD.
ARES BLOCK, ODYSSEY BUSINESS PARK
WEST END ROAD, RUISLIP HA4 6QD
ROYAUME-UNI

OU

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON
FRANCE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser Tenofovir Arrow chez les adultes et/ou les patients pédiatriques ont à leur disposition un kit d'éducation destiné au médecin comprenant le résumé des caractéristiques du produit et une brochure d'éducation appropriée, comme détaillé ci-dessous :

- La brochure d'éducation rénale pour les patients traités pour le VIH, avec la réglette de calcul de la clairance de la créatinine
- La brochure d'éducation rénale pour les patients traités pour le VHB, avec la réglette de calcul de la clairance de la créatinine
- La brochure d'éducation pour les patients pédiatriques traités pour le VIH
- La brochure d'éducation pour les patients pédiatriques traités pour le VHB

Les brochures d'éducation rénale pour le VIH et le VHB doivent inclure les messages clés suivants :

- Il existe un risque accru de maladie rénale associé aux produits comprenant du ténofovir disoproxil comme Tenofovir Arrow chez les patients infectés par le VIH ou le VHB.
- Tenofovir Arrow ne doit être utilisé uniquement chez les patients présentant une insuffisance rénale si les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels.
- L'importance d'adapter l'intervalle entre les administrations de Tenofovir Arrow 245 mg comprimés pelliculés, chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est de 30-49 ml/min.
- Tenofovir disoproxil Arrow n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Si aucune alternative de traitement n'est disponible, l'intervalle entre les administrations peut être prolongé.
- L'utilisation de Tenofovir Arrow doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Dans le cas d'une utilisation concomitante de Tenofovir Arrow et d'un médicament néphrotoxique, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite selon le calendrier recommandé.
- La fonction rénale initiale des patients doit être évaluée avant l'initiation du traitement par Tenofovir Arrow.
- L'importance de la surveillance régulière de la fonction rénale au cours du traitement par Tenofovir Arrow.
- Détail du calendrier recommandé pour la surveillance de la fonction rénale en tenant compte de la présence ou l'absence de facteurs de risques supplémentaires d'insuffisance rénale.
- Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl ou si la clairance de la créatinine est < 50 ml/min au cours du traitement, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine. S'il est confirmé que la clairance de la créatinine est < 50 ml/min ou que le taux de phosphate sérique est < 1,0 mg/dl, il faudra alors envisager d'interrompre le traitement par Tenofovir Arrow.
- L'interruption du traitement par Tenofovir Arrow doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.
- Des instructions sur l'utilisation de la réglette de calcul de la clairance de la créatinine.

Les brochures d'éducation pour les patients pédiatriques traités pour le VIH ou le VHB doivent inclure les messages clés suivants :

- Une approche multidisciplinaire est recommandée pour la prise en charge des patients pédiatriques.
- Il existe un risque accru de maladie rénale associé aux produits comprenant du ténofovir disoproxil comme Tenofovir Arrow chez les patients infectés par le VIH ou le VHB.
- Tenofovir Arrow n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.
- L'utilisation de Tenofovir Arrow doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Dans le cas d'une utilisation concomitante de Tenofovir Arrow et d'un médicament néphrotoxique, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite selon le calendrier recommandé.
- La fonction rénale initiale des patients doit être évaluée avant l'initiation du traitement par Tenofovir Arrow.
- L'importance de la surveillance régulière de la fonction rénale au cours du traitement par Tenofovir Arrow.

- Détail du calendrier recommandé pour la surveillance de la fonction rénale en tenant compte de la présence ou l'absence de facteurs de risques supplémentaires d'insuffisance rénale.
- Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) chez tout patient pédiatrique recevant du ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine. La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement par Tenofovir Arrow.
- L'interruption du traitement par Tenofovir Arrow doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.
- Tenofovir Arrow peut entraîner une diminution de la DMO. Les effets des variations de DMO actualément pas connus chez les patients pédiatriques.
- La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Lactose monohydraté	
Croscarmellose sodique	
Cellulose microcristalline	
Amidon préagglutinisé	
Stéarate de magnésium	
Hypromellose	
Dioxyde de titane (E171)	
Triacétine	
Laques aluminiques d'indigotine (E132)	Pour un comprimé pelliculé.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur / Etiquette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé
Ténofovir disoproxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg
Pour chaque comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.
Boîte de 30 comprimés.
Flacons de 30 ou 90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP (MM/AAAA)

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

CIS : 6 567 516 6_OTES sortant Format T10 - Q11ADOC034 v.04

CIS : 6 567 516 6_OTES sortant

Format T10 - Q11ADOC034 v.04

42

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

Exploitant

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé
Ténofovir disoproxil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ARROW GENERIQUES

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé
Ténofovir disoproxil

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

Ténofovir disoproxil

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentiez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

Si TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW a été prescrit à votre enfant, veuillez considérer que les informations contenues dans cette notice concernent votre enfant (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » au lieu de « vous »).

1. QU'EST-CE QUE TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW contient une substance active appelée ténofovir disoproxil. Cette substance est un médicament antirétroviral ou antiviral utilisé pour traiter l'infection par le VIH par le VHB ou par les deux. Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse généralement appelé INTI et agit en interférant avec le mécanisme d'action de certaines enzymes (dans le cas du VIH la transcriptase inverse ; dans le cas de l'hépatite B l'ADN polymérase) essentielles à la reproduction des virus. Dans le cas du VIH, TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est utilisé pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Les comprimés conviennent :

- **aux adultes**
- **aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans ayant déjà été traités** par d'autres médicaments contre le VIH qui ne sont plus totalement efficaces suite au développement d'une résistance ou ayant causé des effets indésirables.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est également utilisé pour traiter l'hépatite B chronique, une infection par le VHB (virus de l'hépatite B). Les comprimés conviennent :

- **aux adultes**
- **aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.**

Vous pouvez être traité par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pour une infection au VHB même si vous n'êtes pas infecté par le VIH.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Pendant votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous pouvez également transmettre le VIH ou le VHB à d'autres personnes. Il est donc important que vous continuiez à prendre les précautions nécessaires pour ne pas transmettre ces virus à d'autres personnes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE VOTRE ENFANT NE PRENNE TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?

Ne prenez jamais TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé :

- Si vous êtes allergique au ténofovir, au ténofovir disoproxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si cela s'applique à votre cas, prévenez immédiatement votre médecin et ne prenez pas de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

- **Veillez à ce que d'autres personnes ne soient pas infectées.** Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes. TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne réduit pas le risque de transmission du VHB à d'autres personnes par voie sexuelle ou par le sang. Vous devez continuer de prendre les précautions nécessaires pour éviter cette transmission.
- **Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez une maladie rénale ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux.** TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être administré aux adolescents présentant des problèmes rénaux. Avant le début du traitement, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin d'évaluer votre fonction rénale. TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW peut avoir un effet sur vos reins pendant le traitement. Votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins pendant le traitement afin de surveiller le fonctionnement de vos reins. Si vous êtes un(e) adulte, votre médecin peut vous conseiller de prendre les comprimés moins souvent. Ne réduisez pas la dose prescrite, sauf si votre médecin vous a dit de le faire.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW n'est habituellement pas pris avec d'autres médicaments qui peuvent léser vos reins (voir Autres médicaments et TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW). Si cela ne peut être évité, votre médecin surveillera votre fonction rénale une fois par semaine.

- **Problèmes osseux.** Certains patients adultes infectés par le VIH prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez l'inclure à votre médecin. Des problèmes osseux (conduisant parfois à des fractures) peuvent également se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales (voir rubrique 4, Effets indésirables éventuels).

- **Veillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté. Si vous avez des antécédents de maladie du foie ou une hépatite B chronique, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin de surveiller votre fonction hépatique.

- **Faites attention aux infections.** Si vous présentez une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et vous avez une infection, vous pouvez développer des symptômes d'inflammation ou d'infection ou aggraver les symptômes de l'infection existante dès que vous commencez votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. Ces symptômes peuvent indiquer une amélioration de la réponse immunitaire permettant à l'organisme de combattre l'infection. Veillez aux signes d'inflammation ou d'infection dès que vous commencez à prendre TENOFOVIR

DISOPROXIL ARROW. Si vous remarquez des symptômes d'inflammation ou d'infection, **veuillez en informer votre médecin immédiatement.**

- En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **Si vous avez plus de 65 ans, veuillez le dire à votre médecin ou pharmacien.** TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW n'a pas été étudié chez des patients âgés de plus de 65 ans. Si vous avez plus de 65 ans et si TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW vous a été prescrit, votre médecin vous surveillera étroitement.

Enfants et adolescents

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé convient :

- **aux adolescents infectés par le VIH-1 âgés de 12 à moins de 18 ans qui pèsent au moins 35 kg et qui ont déjà été traités** par d'autres médicaments contre le VIH qui ne sont plus totalement efficaces suite au développement d'une résistance ou ayant causé des effets indésirables.
- **aux adolescents infectés par le VHB âgés de 12 à moins de 18 ans qui pèsent au moins 35 kg.**

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ne convient pas aux groupes de patients suivants :

- **ne convient pas aux enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 12 ans**
- **ne convient pas aux enfants infectés par le VHB âgés de moins de 12 ans.**

Pour la posologie, voir la rubrique 3. Comment prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

Autres médicaments et TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- **N'arrêtez pas de prendre les médicaments anti-VIH prescrits** par votre médecin lorsque vous commencez le traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW si vous êtes infecté(e) à la fois par le VHB et le VIH
- **Ne prenez pas TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW** si vous prenez déjà d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide. Ne prenez pas simultanément TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW et des médicaments contenant de l'adéfovir dipivoxil (un médicament utilisé pour traiter l'hépatite B chronique).

Il est très important d'indiquer à votre médecin si vous prenez actuellement d'autres médicaments qui peuvent endommager vos reins.

Ceux-ci incluent :

- les aminosides, la pentamidine ou la vancomycine (pour le traitement d'une infection bactérienne),
- l'amphotéricine B (pour le traitement d'une mycose),
- le foscarnet, le ganciclovir ou le cidofovir (pour le traitement d'une infection virale),
- l'interleukine-2 (pour le traitement d'un cancer),
- l'adéfovir dipivoxil (pour le traitement du VHB),
- le tacrolimus (pour l'inhibition du système immunitaire),
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, pour le soulagement des douleurs osseuses et musculaires)
- **Autres médicaments contenant de la didanosine (pour le traitement de l'infection par le VIH) :** La prise de Viread en même temps que d'autres médicaments antiviraux contenant de la didanosine peut augmenter les concentrations de la didanosine dans votre sang et peut abaisser votre taux de CD4. De rares cas d'inflammation du pancréas, ainsi que d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) ayant parfois entraîné la mort, ont été rapportés lorsque des médicaments contenant du ténofovir disoproxil et de la didanosine étaient pris en même temps. Votre médecin considérera avec prudence s'il convient de vous traiter par une association de ténofovir et de didanosine.

- **Il est aussi important que vous informiez votre médecin** si vous prenez du léopasvir/sofosbuvir pour traiter une infection par le virus de l'hépatite C.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé avec des aliments, boissons et de l'alcool

Prenez TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW avec de la nourriture (par exemple un repas ou une collation).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Vous ne devez pas prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pendant une grossesse,** sauf si vous avez spécifiquement discuté avec votre médecin. Bien qu'il existe un nombre limité de données cliniques sur l'utilisation de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW chez la femme enceinte, on ne l'utilise habituellement pas pendant la grossesse à moins que ce ne soit indispensable.
- **Essayez d'éviter toute grossesse** pendant la durée du traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter une grossesse.
- **Si vous êtes enceinte,** ou si vous envisagez une grossesse, discutez avec votre médecin des bénéfices et des risques éventuels de votre traitement antirétroviral, pour vous et votre enfant.
- **Si vous avez pris TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pendant votre grossesse,** votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.
- **N'allaitiez pas pendant le traitement** par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. En effet, la substance active de ce médicament passe dans le lait maternel humain.
- D'une manière générale, les femmes infectées par le VIH ou le VHB ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du virus au nouveau-né via le lait.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW peut provoquer des vertiges. Si vous avez des vertiges pendant votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, il est déconseillé de conduire ou de faire du vélo et d'utiliser certains outils ou machines.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé contient du lactose

Signalez à votre médecin, avant de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, si vous ne tolérez pas le lactose ou si vous avez une intolérance à certains sucres.

3. COMMENT PRENDRE TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de :

- Adultes : 1 comprimé par jour avec de la nourriture (par exemple un repas ou une collation).
- Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans qui pèsent au moins 35 kg : 1 comprimé par jour avec de la nourriture (par exemple un repas ou une collation).

Si vous avez des difficultés particulières à avaler, vous pouvez écraser le comprimé au moyen d'une cuillère. Mélangez alors la poudre avec environ 100 ml (un demi-verre) d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin, et buvez immédiatement.

- Prenez toujours la dose indiquée par votre médecin afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans que votre médecin ne vous ait dit de le faire.
- Si vous êtes un(e) adulte et que vous avez des problèmes de rein, votre médecin peut vous conseiller de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW moins fréquemment.
- Si vous êtes infecté(e) par le VHB, votre médecin pourra vous proposer de passer un test de dépistage du VIH afin de déterminer si vous êtes infecté(e) à la fois par le VHB et le VIH.

Lisez les notices de ces autres antirétroviraux afin de savoir comment prendre ces médicaments.

Si vous avez pris plus de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, le risque que vous connaissiez des effets indésirables éventuels de ce médicament pourrait être accru (voir rubrique 4. Effets indésirables éventuels). Contactez votre médecin ou le plus proche service d'urgences pour demander conseil. Conservez le flacon des comprimés pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

Il est important de ne pas oublier de dose de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. Si vous oubliez une dose, déterminez depuis combien de temps vous auriez dû l'avoir prise.

- Si cela fait moins de 12 heures que l'heure de prise habituelle est passée, prenez la dose oubliée dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue.
- Si cela fait plus de 12 heures que vous auriez dû la prendre, ne prenez pas la dose oubliée.

Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, prenez un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

Si vous arrêtez de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

N'arrêtez pas de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW sans avoir consulté votre médecin. L'arrêt du traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW peut entraîner une diminution de l'efficacité du traitement préconisé par votre médecin.

Si vous avez l'hépatite B ou à la fois une infection par le VIH et l'hépatite B (co-infection), il est très important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW sans vous en entretenir auparavant avec votre médecin. Des tests sanguins ou des symptômes ont indiqué qu'une hépatite s'était aggravée chez certains patients après l'arrêt du traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. Vous pourrez nécessiter des tests sanguins pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Chez les patients atteints d'une maladie du foie avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car il pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite chez certains patients.

- Parlez-en avec votre médecin avant d'arrêter de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pour quelque raison que ce soit, en particulier si vous souffrez d'effets indésirables ou d'une autre maladie.
- Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à votre hépatite B.
- Veuillez contacter votre médecin avant de reprendre votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et de votre mode de vie. Concernant l'augmentation des lipides, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves éventuels : prévenez immédiatement votre médecin

- L'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) est un effet indésirable rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais grave qui peut être fatal. Les effets indésirables suivants peuvent être des signes d'acidose lactique :

- respiration profonde et rapide
- somnolence
- envie de vomir (nausées), vomissements et douleur dans le ventre

Si vous pensez que vous avez une **acidose lactique**, contactez votre médecin immédiatement.

Autres effets indésirables graves éventuels

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- douleur dans le ventre (abdomen) due à une inflammation du pancréas
- lésions au niveau des cellules tubulaires rénales

Les effets indésirables suivants sont **rare**s (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- inflammation rénale, urines très abondantes et sensation de soif
- modifications de votre urine et douleurs dorsales dus à des problèmes rénaux, y compris insuffisance rénale
- fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures), pouvant survenir en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales
- stéatose hépatique (surcharge graisseuse du foie)

Si vous pensez que vous pourriez présenter certains de ces effets indésirables graves, informez-en son médecin.

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (peuvent affecter au moins 10 patients sur 100) :

- diarrhées, vomissements, envie de vomir (nausées), vertiges, éruption cutanée, sensation d'affaiblissement

Des analyses peuvent également montrer :

- diminution du taux de phosphate dans le sang

Autres effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 10 patients sur 100) :

- maux de tête, douleur dans le ventre, sensation de fatigue, sensation de ballonnement, flatulence
- Des analyses peuvent également montrer :

- des problèmes de foie

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- altération des muscles, des douleurs ou une faiblesse musculaires

Des analyses peuvent également montrer :

- diminution du taux de potassium dans le sang,
- augmentation de la créatinine dans le sang,
- des problèmes de pancréas.

L'altération des muscles, la fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures), les douleurs musculaires, la faiblesse musculaire et la diminution du taux de potassium ou de phosphate dans le sang peuvent se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales.

Les effets indésirables suivants sont **rare**s (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- douleur dans le ventre (abdomen) due à une inflammation du foie,
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

- La substance active est :
Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)..... 245 mg
Pour chaque comprimé pelliculé.

Les autres composants sont :

Noyau : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (amidon de maïs) et stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171) et triacétine, laques aluminiques d'indigoïtine (E132).

Qu'est-ce que TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé ovale, biconvexe, de couleur bleu, portant sur une face « 300 » et sur l'autre face « T ».

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW est disponible en boîtes de 30 comprimés sous plaquettes ou en flacons (PEHD) de 30 ou 90 comprimés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

Fabricant

APL SWIFT SERVICES (MALTA) LTD.
HF26, HAL FAR INDUSTRIAL ESTATE
BIRZEBBUGIA, BBG 3000
MALTE

OU

MILPHARM LTD.
ARES BLOCK, ODYSSEY BUSINESS PARK
WEST END ROAD, RUISLIP HA4 6QD
ROYAUME-UNI

OU

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON
FRANCE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen
Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Saint - Denis, le 12 Septembre 2017

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

Direction Direction Matière des Flux et Références
Pôle Pôle Instruction et Notification des dossiers
Dossier suivi par
Titre
Courriel
CIS 6 567 516 6
NL
Procédure N° FT H 1644 004/001
NIRBF
N° dossier 2017091200201

**Référence ANSM à rappeler dans toutes les
Correspondances:**
N° Dossier ANMTRAD-2017-06-00013

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 31/07/2017, vous m'avez adressé, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 et des lignes directrices relatives à son application, une demande de modification(s) de type :

- IAⁿ
 IA
 IB
 II
 groupe de modifications

de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

concernant :

- Type IAN - B.II.e.5.a.1. - Iain - Quality changes. Finished product. Container closure system. Change in pack size of the finished product. Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack. Change within the range of the currently approved pack sizes. Addition of presentation of 90 (3x 30's HDPE bottle pack) film-coated tablets.

Je vous prie de bien vouloir trouver, ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de votre spécialité.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de sa date de réception. Vous voudrez bien rappeler en objet la référence ANSM dans toutes vos correspondances.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

La chef du pôle instruction et
notification des dossiers

D t
M

NL	CIS
6 567 516 6	

Références**Décision**

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :
TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 10/07/2017, modifiée

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

ARROW GENERIQUES

en date du 31/07/2017

et concernant :

- les rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit suivantes :

- 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
8. Numéror(s) d'autorisation de mise sur le marché

Ainsi que les rubriques correspondantes de la Notice et de l'Etiquetage.

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé de TITUNOM** est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait, le 12 Septembre 2017

La chef du pôle instruction et notification des dossiers

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TENOFOVIR DISOPROXIL-ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg

Pour chaque comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 117,87 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé ovale (dimensions 18 mm x 8,6 mm), biconvexe, de couleur bleu, portant sur une face « 300 » et sur l'autre face « T ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Infection par le VIH-1

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

Chez l'adulte, la démonstration du bénéfice apporté par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients n'ayant eu aucun traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 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).

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans.

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux, le choix d'un traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'histoire du traitement des patients.

Infection par le virus de l'hépatite B

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une répllication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubrique 5.1).
- un virus de l'hépatite B présentant une résistance prouvée à la lamivudine (voir rubriques 4.8 et 5.1).
- une maladie hépatique décompensée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est indiqué pour le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une répllication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT

et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH et/ou le traitement de l'hépatite B chronique.

Posologie

Chez l'adulte

La dose recommandée de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Hépatite B chronique

La durée optimale de traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit :

- Chez les patients AghBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativité AghBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.
- Chez les patients AghBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

D'autres formes adaptées peuvent être disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou de l'hépatite B chronique chez l'adulte dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Population pédiatrique

VIH-1 : Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant \geq 35 kg, la dose recommandée de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le tenofovir disoproxil est également disponible sous forme de granulés pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 12 ans, et sous forme de comprimés plus faiblement dosés pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 6 à < 12 ans (voir rubrique 5.1). Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du tenofovir disoproxil 33 mg/g granulés et du tenofovir disoproxil 123 mg, 163 mg et 204 mg comprimés pelliculés.

La sécurité et l'efficacité du tenofovir disoproxil chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Hépatite B chronique

Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant \geq 35 kg, la dose recommandée de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubriques 4.8 et 5.1). La durée optimale de traitement n'est pas connue à l'heure actuelle.

La sécurité et l'efficacité du tenofovir disoproxil chez les enfants atteints d'hépatite B chronique âgés de 2 à < 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Le tenofovir disoproxil est également disponible sous forme de granulés à 33 mg/g pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou de l'hépatite B chronique chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW et s'en aperçoit plus de

12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, il doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le tenofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au tenofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux.

Chez l'adulte

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du tenofovir disoproxil chez les patients adultes qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale, le tenofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé d'administrer du tenofovir disoproxil 33 mg/g granulés afin de réduire la dose quotidienne de tenofovir disoproxil chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du tenofovir disoproxil 33 mg/g granulés.

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min)

Les données issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de 245 mg de tenofovir disoproxil chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées.

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min)

Pour les patients dans l'incapacité de prendre la formulation de tenofovir disoproxil sous forme de granulés, il est possible de prolonger les intervalles de prise des comprimés pelliculés à 245 mg. Il est possible d'administrer 245 mg de tenofovir disoproxil toutes les 48 heures selon une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique chez des sujets séronégatifs pour le VIH et non infectés par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, mais ceci n'a pas été confirmé par des études cliniques. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse

Pour les patients dans l'incapacité de prendre la formulation de tenofovir disoproxil sous forme de granulés et sans aucune alternative de traitement disponible, il est possible de prolonger les intervalles de prise des comprimés pelliculés à 245 mg comme suit :

Insuffisance rénale sévère : 245 mg de tenofovir disoproxil peuvent être administrés toutes les 72 à 96 heures (administration deux fois par semaine).

Patients sous hémodialyse : 245 mg de tenofovir disoproxil peuvent être administrés tous les 7 jours après la fin d'une séance d'hémodialyse*.

Ces adaptations de l'intervalle entre les doses n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques. Les simulations indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. C'est pourquoi la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

* 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 ne peut être établie pour les patients non hémodialysés avec une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

Population pédiatrique

L'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Si ténofovir disoproxil est arrêté chez des patients atteints d'hépatite B chronique avec ou sans co-infection par le VIH, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés de TENOFOPVIR DISOPROXIL ARROW doivent être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Une formulation de ténofovir disoproxil sous forme de granulés est disponible pour les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés. Cependant les comprimés pelliculés de ténofovir disoproxil peuvent exceptionnellement être administrés après avoir défilé le comprimé dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

Un test de dépistage des anticorps anti-VIH doit être proposé à tous les patients infectés par le VHB avant de débuter le traitement par ténofovir disoproxil (voir plus bas : Co-infection par le VIH-1 et l'hépatite B).

VIH-1

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduit sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Hépatite B chronique

Les patients devront être informés qu'il n'a pas été prouvé que le ténofovir disoproxil prévienne le risque de transmission du VHB par contacts sexuels ou contamination par le sang. Des précautions adaptées doivent continuer à être prises.

Co-administration d'autres médicaments

- TENOFOPVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.
- TENOFOPVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.
- La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant analogues nucléosidiques/analogues nucléotidiques

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance de ténofovir ont été rapportés à un stade précoce chez les patients infectés par le VIH lorsque le ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir, ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour.

Effets rénaux et osseux dans la population adulte

Effets rénaux

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (voir rubrique 4.8).

Surveillance rénale

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par ténofovir disoproxil et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Prise en charge 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 chez tout patient adulte recevant du ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par le ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée chez les patients adultes 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). L'interruption du traitement par ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale

L'utilisation du ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique (tels les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2). Si l'administration concomitante du ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si TENOFOPVIR DISOPROXIL ARROW est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients recevant le ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

Le ténofovir disoproxil n'a pas été cliniquement évalué chez des patients recevant des médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale, impliquant les protéines de transport human organic anion transporter (HOAT) 1 et 3 ou la MRP 4 (ex : le cidofovir, médicament connu comme étant tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale impliquant les protéines de transport HOAT 1 et 3 ou la MRP 4 pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. A moins d'être réévalué nécessaire, l'utilisation concomitante de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale n'est pas recommandée. Cependant si cette association ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale doit être effectuée (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

La tolérance rénale du ténofovir disoproxil n'a été étudiée de façon très limitée chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

Patients adultes présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Par conséquent, le ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et les patients nécessitant une hémodialyse, l'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n'est disponible, l'intervalle entre les administrations doit être adapté et la fonction rénale étroitement surveillée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effets osseux

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral infectés par le VIH, de légères diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. A 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant, le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir rubrique 4.8).

La suspicion ou la détection d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Effets rénaux et osseux dans la population pédiatrique

Il existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation.

Effets rénaux

Des effets indésirables rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à < 12 ans dans l'étude clinique GS-US-104-0352 (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Surveillance rénale

La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être évaluée avant l'initiation du traitement et doit être surveillée au cours du traitement comme chez l'adulte (voir plus haut).

Prise en charge de la fonction rénale

Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) chez tout patient pédiatrique recevant du ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement par ténofovir disoproxil. L'interruption du traitement par ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale

Les mêmes recommandations que celles chez l'adulte s'appliquent (voir plus haut).

Insuffisance rénale

L'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Le traitement par ténofovir disoproxil ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement.

Effets osseux

Le ténofovir disoproxil peut entraîner une diminution de la DMO. Les effets des variations de DMO associées au de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus (voir rubrique 5.1).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses chez les patients pédiatriques doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

Maladie hépatique

Les données concernant la tolérance et l'efficacité chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique sont très limitées.

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VIH présentant une maladie hépatique décompensée et un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Ces patients sont exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables rénaux ou hépatiques. Par conséquent, les paramètres rénaux et hépatobiliaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population de patients.

Exacerbations de l'hépatite

Exacerbations de la maladie au cours du traitement : Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se manifestent par des élévations transitoires du taux sérique d'ALAT. Une fois le traitement antiviral instauré, le taux sérique d'ALAT peut augmenter chez certains patients (voir rubrique 4.8). Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations du taux sérique d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation de la concentration sérique de la bilirubine ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus important de décompensation hépatique suite à une exacerbation de l'hépatite et doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement.

Exacerbations de la maladie après l'arrêt du traitement : Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont également été rapportées chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B. Les exacerbations post-traitement sont habituellement associées à une élévation d'ADN du VIH et semblent le plus souvent spontanément résolutive. Des cas d'exacerbations sévères, parfois fatales, ont cependant été rapportés. La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement tant au plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement contre l'hépatite B. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Les exacerbations de la maladie hépatique sont particulièrement graves et peuvent même s'avérer fatales chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée.

Co-infection par l'hépatite C ou D : Aucune donnée ne sont disponibles concernant l'efficacité du ténofovir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Co-infection par le VIH-1 et l'hépatite B : En raison du risque d'apparition d'une résistance du VIH, le ténofovir disoproxil doit être utilisé exclusivement dans le cadre d'un traitement par association appropriée d'antirétroviraux chez les patients co-infectés par le VIH/VHB. Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active, ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. Cependant, il est à noter que les élévations d'ALAT peuvent faire partie du processus de clairance du VIH lors du traitement par ténofovir (voir plus haut) ; Exacerbations de l'hépatite).

Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C

Il a été montré que la co-administration de ténofovir disoproxil avec tédipasvir/sofosbuvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par

lédipasvir/sofosbuvir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de ledipasvir/sofosbuvir avec le ténofovir disoproxil administré en association avec un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé (p. ex., atazanavir ou darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante ledipasvir/sofosbuvir et le ténofovir disoproxil ainsi qu'un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourissons non infectés par le VIH, exposés in utero et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé in utero à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou avant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Personnes âgées

Le 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 ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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.

Utilisation concomitante non recommandée

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine

La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et Tableau 1).

Médicaments éliminés par voie rénale

Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins, la co-administration de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation du ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (voir rubrique 4.4).

Le tacrolimus pouvant affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration avec le ténofovir disoproxil.

Autres interactions

Les interactions entre le ténofovir disoproxil et d'autres médicaments sont listées dans le Tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour).

Tableau 1 : Interactions entre le ténofovir disoproxil et les autres médicaments

Médicament par classes Thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	<p>Atazanavir : ASC : ↓ 25% C_{max} : ↓ 28% C_{min} : ↓ 26%</p> <p>Ténofovir : ASC : ↑ 37% C_{max} : ↑ 34% C_{min} : ↑ 29%</p>	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	<p>Lopinavir/ritonavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du lopinavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 32% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51%</p>	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	<p>Darunavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ↑ 22% C_{min} : ↑ 37%</p>	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

INTIs	Didanosine	La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
	<p>La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.</p>	<p>La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p>
	<p>Adéfovir dipivoxil</p> <p>ASC : ↔ C_{max} : ↔</p>	<p>Le ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.4).</p>
	<p>Entécavir</p> <p>ASC : ↔ C_{max} : ↔</p>	<p>Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du ténofovir disoproxil avec entécavir.</p>

Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.) ¹	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).</p>
Lédipasvir :	<p>ASC : ↑ 96%</p> <p>C_{max} : ↑ 68%</p> <p>C_{min} : ↑ 118%</p>
Sofosbuvir :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p>
GS-331007² :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 42%</p>
Atazanavir :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 63%</p>
Ritonavir :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 45%</p>
Emtricitabine :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p>
Ténofovir :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↑ 47%</p> <p>C_{min} : ↑ 47%</p>

Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.) ¹	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, dont les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).</p>
Lédipasvir :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p>
Sofosbuvir :	<p>ASC : ↓ 27%</p> <p>C_{max} : ↓ 37%</p>
GS-331007² :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p>
Darunavir :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p>
Ritonavir :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 48%</p>
Emtricitabine :	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p>
Ténofovir :	<p>ASC : ↑ 50%</p> <p>C_{max} : ↑ 64%</p> <p>C_{min} : ↑ 59%</p>

<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Lédipasvir : ASC : ↓ 34% C_{max} : ↓ 34% C_{min} : ↓ 34% Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-3310072 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 98% C_{max} : ↑ 79% C_{min} : ↑ 163%</p>	

<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-3310072 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91%</p>	

<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------

Sofosbuvir :
ASC : ↔
C_{max} : ↓ 19%
GS-3310072 :
ASC : ↔
C_{max} : ↓ 23%
Éfavirenz :
ASC : ↔
C_{max} : ↔
C_{min} : ↔
Emtricitabine :
ASC : ↔
C_{max} : ↔
C_{min} : ↔
Ténofovir :
ASC : ↔
C_{max} : ↑ 25%
C_{min} : ↔

1 Données obtenues après co-administration avec ledipasvir/sofosbuvir. Une administration espacée (12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.
2 Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Études menées avec d'autres médicaments

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du ténofovir disoproxil avec emtricitabine, lamivudine, indinavir, éfavirenz, nelfinavir, saquinavir (potentialisé par ritonavir), méthadone, ribavirine, rifampicine, tacrolimus ou l'association contraceptive hormonale norgestimateréthinyloestradiol.

Le ténofovir disoproxil doit être administré avec de la nourriture, pour augmenter la biodisponibilité du ténofovir (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé au ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La prescription de ténofovir disoproxil peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Il a été montré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du ténofovir chez les nouveau-nés/nourissons. Par conséquent, le ténofovir disoproxil ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Fertilité

On dispose de données cliniques limitées relatives à l'effet du ténofovir disoproxil sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du ténofovir disoproxil sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les patients devront être informés que des vertiges ont été observés au cours du traitement par le ténofovir disoproxil.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

VIH-1 et hépatite B :

De rares cas d'effets indésirables de type atteinte rénale, insuffisance rénale et tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

VIH-1 :

Des effets indésirables associés au traitement par le 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. Environ 1% des patients adultes traités par le ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

La co-administration de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

Hépatite B :

Des effets indésirables, le plus souvent légers, associés au traitement par le ténofovir disoproxil sont attendus chez environ un quart des patients traités. Lors des études cliniques chez les patients infectés par le VHB, l'effet indésirable survenu le plus fréquemment sous ténofovir disoproxil a été la nausée (5,4%).

Une exacerbation aiguë de l'hépatite a été rapportée chez des patients sous traitement ainsi que chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation de la sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil est basée sur les données de tolérance issues des études cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 2.

Études cliniques sur le VIH-1 :

L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VIH-1 est basée sur l'expérience acquise au cours de deux études, l'une réalisée chez 653 patients prétraités, recevant pendant 24 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le ténofovir disoproxil (n = 443) versus placebo (n = 210), et l'autre, étude comparative contrôlée en double aveugle, réalisée chez 600 patients naïfs recevant un traitement par le 245 mg de ténofovir disoproxil (n = 299) ou la stavudine (n = 301) en association avec la lamivudine et l'éfavirenz pendant 144 semaines.

Études cliniques sur l'hépatite B :

L'évaluation de la tolérance issue des données d'études cliniques sur le VHB est principalement basée sur l'expérience acquise au cours de deux études comparatives contrôlées en double aveugle réalisées chez 641 patients adultes atteints d'hépatite B chronique et d'une maladie hépatique compensée recevant pendant 48 semaines un traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil 245 mg par jour (n = 426) ou par adéfovir dipivoxil 10 mg par jour (n = 215). Les effets indésirables observés lors de la poursuite du traitement pendant 384 semaines étaient en conformité avec le profil de sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil. Après une baisse initiale d'environ -4,9 ml/min (selon l'équation de Cockcroft-Gault) ou -3,9 ml/min/1,73 m² (selon l'équation de modification of diet in renal disease [MDRD]) au bout des 4 premières semaines de traitement, la baisse annuelle de la fonction rénale rapportée chez les patients traités par le ténofovir disoproxil après l'initiation du traitement a été de -1,41 ml/min par an (selon l'équation de Cockcroft-Gault) et de -0,74 ml/min/1,73 m² par an (selon l'équation MDRD).

Patients présentant une maladie hépatique décompensée :

Le profil de sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée a été évalué dans le cadre d'une étude clinique contrôlée en double aveugle (GS-US-174-0108) au cours de laquelle les patients adultes ont reçu un traitement par le ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'émtricitabine plus ténofovir disoproxil (n = 45) ou par l'émtricitabine plus ténofovir disoproxil (n = 22) pendant 48 semaines.

Dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil, 7% des patients ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable ; chez 9% des patients, une augmentation confirmée de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl a été observé au cours des 48 premières semaines de traitement ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes sous traitement combiné contenant du ténofovir et le groupe sous émtricitabine. Après 168 semaines, 16% (7/45) des patients du groupe ténofovir disoproxil, 4% (2/45) des patients du groupe émtricitabine plus ténofovir disoproxil et 14% (3/22) des patients du groupe ténofovir disoproxil, 13% (6/45) des patients du groupe émtricitabine plus ténofovir disoproxil et 9% (2/22) des patients du groupe ténofovir disoproxil ont présenté une augmentation confirmée de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl.

À la semaine 168, dans cette population de patients présentant une maladie hépatique décompensée, le taux de mortalité était de 13% (6/45) dans le groupe ténofovir disoproxil, 11% (5/45) dans le groupe émtricitabine plus ténofovir disoproxil et 14% (3/22) dans le groupe émtricitabine. Le taux de carcinome hépatocellulaire était de 18% (8/45) dans le groupe ténofovir disoproxil, 7% (3/45) dans le groupe émtricitabine plus ténofovir disoproxil et 9% (2/22) dans le groupe émtricitabine.

Les patients présentant un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) élevé à l'initiation du traitement sont exposés à un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'une hépatite B chronique résistante à la lamivudine :

Aucun nouvel effet indésirable lié au ténofovir disoproxil n'a été identifié lors d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) au cours de laquelle 280 patients résistants à la lamivudine ont reçu un traitement par le ténofovir disoproxil (n = 141) ou par l'association émtricitabine/ ténofovir disoproxil (n = 139) pendant 240 semaines.

Les effets indésirables susceptibles d'être liés (au moins possiblement) au traitement sont présentés ci-dessous en fréquence par classe / organe. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés au ténofovir disoproxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation.

Fréquence	Ténofovir disoproxil
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très fréquent :	hypophosphatémie ¹
Peu fréquent :	hypokaliémie ¹
Rare :	acidose lactique
Affections du système nerveux :	
Très fréquent :	vertiges
Fréquent :	céphalées
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent :	douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent :	pancréatite
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent :	augmentation des transaminases
Rare :	stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent :	rash
Rare:	angioedème

Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Peu fréquent :	(rhabdomyolyse) ¹ , faiblesse musculaire ¹
Rare :	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{1, 2} , myopathie ¹
Affections du rein et des voies urinaires :	
élévation de la créatinine, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi)	
Peu fréquent :	Fanconi)
Rare :	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ² , diabète insipide néphrogénique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent :	asthénie
Fréquent :	Fatigue

¹ Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au ténofovir disoproxil.

² Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées ni dans le cadre du programme d'accès étendu au ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés au ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers

VIH-1 et hépatite B :

Insuffisance rénale

Le ténofovir disoproxil pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8 Résumé du profil de sécurité d'emploi). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

VIH-1 :

Interactions avec la didanosine

La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Hépatite B :

Exacerbations de l'hépatite en cours de traitement

Lors des études chez les patients nés de traitement par un nucléoside, des élévations d'ALAT sous traitement > 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial ont été notées chez 2,6% des patients traités par le ténofovir disoproxil. Les élévations d'ALAT sont apparues avec un délai médian de survenue de 8 semaines, se sont résolues lors de la poursuite du traitement et, dans la majorité des cas, ont été associées à une réduction $\geq 2 \log_{10}$ copies/ml de la charge virale précédant l'élévation d'ALAT ou coïncidant avec elle. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Chez les patients infectés par le VHB, des signes cliniques et biologiques d'exacerbations de l'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement anti-VHB (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

VIH-1

L'évaluation des effets indésirables est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines, en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91) (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés lors des études cliniques avec le ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubriques 4.8, Tableau récapitulatif des effets indésirables, et 5.1).

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au ténofovir disoproxil (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 312 semaines) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs de débit de la filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 mL/min/1,73 m². Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé qui s'est améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil.

Hépatite B chronique

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0115) réalisée chez 106 patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ou un placebo (n = 54) pendant 72 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients adolescents qui ont reçu le traitement par le ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux qui ont été observés dans les études cliniques menées sur le ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubriques 4.8, Tableau récapitulatif des effets indésirables, et 5.1).

Des baisses de DMO ont été observées chez les adolescents infectés par le VHB. Les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Autre(s) population(s) particulière(s)

Personnes âgées

Le 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 ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale

Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale et traités par ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). L'utilisation du ténofovir disoproxil n'est pas

recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

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

Prise en charge

Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse : la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF07

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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, un strict terminateur de chaîne, par des enzymes cellulaires exprimées de manière constitutive. 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 la transcriptase inverse du VIH-1 et la polymérase du VHB 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 polymérases cellulaires α , β et γ . 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 μ mol/l.

Données relatives au VIH

Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VIH :

La concentration de ténofovir nécessaire pour produire une inhibition de 50% (CE₅₀) des souches sauvages de laboratoire du VIH-1/IIIB est comprise entre 1 et 6 μ mol/l dans les lignées cellulaires lymphoïdes et s'élève à 1,1 μ 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 CE50 de 4,9 μ mol/l dans les cellules MT-4.

Résistance :

Des souches VIH-1 dont la sensibilité au ténofovir était réduite et dont la transcriptase inverse présentait la mutation K65R ont été sélectionnées in vitro et chez certains patients (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Le ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients pré-traités par des antirétroviraux et porteurs de souches présentant la mutation K65R (voir rubrique 4.4). Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité au ténofovir.

Des études cliniques menées chez des patients pré-traités ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir disoproxil 245 mg vis-à-vis des souches de VIH-1 présentant une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques. Les résultats indiquent que 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 réponse réduite au traitement par ténofovir disoproxil 245 mg.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets du ténofovir disoproxil chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités et naïfs de traitement ont été démontrés au cours d'études cliniques d'une durée respective de 48 et 144 semaines.

Dans l'étude GS-99-907, 550 patients adultes prétraités ont reçu soit un placebo soit le ténofovir disoproxil 245 mg pendant 24 semaines. A l'initiation du traitement, 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 l'initiation du traitement 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 l'initiation du traitement (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 (p < 0,0001). On a constaté une différence statistiquement significative en faveur du groupe ténofovir disoproxil 245 mg en terme de variation moyenne pondérée en fonction du temps à la semaine 24 (DAVG24) par rapport à l'initiation du traitement, du taux de CD4 (+13 cellules/mm³ dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg contre -11 cellules/mm³ dans le groupe placebo, p = 0,0008). La réponse antivirale au ténofovir disoproxil 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 du 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 ont développé la mutation K65R au cours des 48 premières semaines.

L'étude GS-99-903, conduite sur 144 semaines, en double aveugle, et contrôlée, a évalué l'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg versus la stavudine chacun en association avec la lamivudine et l'éfavirenz chez des patients adultes 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 (pour laquelle les données manquantes et changements de traitement antirétroviral (ART) étaient comptés comme des échecs) a montré que la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml à 48 semaines de traitement était respectivement de 80% et 76%, dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg comparé à 64% et 80% dans le bras stavudine. A 144 semaines, la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml était respectivement de 71% et 68% dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg comparé à 64% et 63% dans le bras stavudine.

La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 et du nombre de CD4 à 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 et stavudine). Ces variations moyennes par rapport aux valeurs initiales sont restées similaires à 144 semaines dans les 2 groupes de traitement (-3,07 et -3,03 log₁₀ copies/ml ; +263 et +283 cellules/mm³ respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg et stavudine). Une réponse homogène au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg 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 ténofovir disoproxil par rapport au groupe témoin actif (2,7% contre 0,7%). La résistance à l'éfavirenz 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. Huit patients ont présenté la mutation K65R dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg, 7 pendant les 48 premières semaines de l'essai et le dernier à la semaine 96. Aucune mutation K65R supplémentaire ne s'est développée jusqu'à 144 semaines. Une mutation du génome viral K70E a été rapportée chez un patient inclus dans le bras ténofovir disoproxil. Les analyses aussi bien génotypiques que phénotypiques n'ont mis en évidence aucun autre mode de résistance au ténofovir.

Données relatives au VHB

Activité antivirale in vitro vis-à-vis du VHB :

L'activité antivirale in vitro du ténofovir vis-à-vis du VHB a été évaluée dans la lignée cellulaire HepG2 2.2.15. Les valeurs de la CE50 du ténofovir ont été comprises entre 0,14 et 1,5 µmol/l, avec des valeurs de la CC50 (concentration amenant une cytotoxicité de 50%) > 100 µmol/l.

Résistance :

Aucune mutation du VHB associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Lors des tests sur cellules, des souches de VHB exprimant les mutations rV173L, rL180M et rM204I/V associées à une résistance à la lamivudine et la télovudine ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,7 à 3,4 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rL180M, rT184G, rS202G/I, rM204V et rM250V associées à une résistance à l'adéfovir ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,6 à 6,9 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rA181V et rN236T associées à une résistance à l'adéfovir ont montré une sensibilité au ténofovir de 2,9 à 10 fois celle du virus de type sauvage. Les virus porteurs de la mutation rA181T sont restés sensibles au ténofovir avec des valeurs de la CE50 correspondant à 1,5 fois celle du virus de type sauvage.

Efficacité et sécurité cliniques

La démonstration du bénéfice apporté par le ténofovir disoproxil dans le cas de maladies compensées et décompensées se base sur les réponses virologiques, biochimiques et sérologiques observées chez les adultes présentant une hépatite B chronique AgHBe positif ou AgHBe négatif. Les patients traités incluaient des patients naïfs de traitement, des patients prétraités par la lamivudine, des patients prétraités par l'adéfovir dipivoxil et des patients qui présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude. Le bénéfice apporté a aussi été démontré sur la base des réponses histologiques chez des patients atteints d'une maladie hépatique compensée.

Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée à 48 semaines (études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103)

Les résultats sur 48 semaines de deux études randomisées de phase 3 en double aveugle comparant le ténofovir disoproxil et l'adéfovir dipivoxil chez des patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous. L'étude GS-US-174-0103 a été menée chez 266 patients AgHBe positifs (randomisés et traités). L'étude GS-US-174-0102 a été menée chez 375 patients AgHBe négatifs et Ac anti-HBe positifs (randomisés et traités).

Lors de ces deux études, le ténofovir disoproxil s'est avéré significativement supérieur à l'adéfovir dipivoxil s'agissant du critère principal d'efficacité, la réponse complète (définie comme un taux d'ARN de VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell). Le traitement par ténofovir disoproxil 245 mg a également été associé à des proportions significativement plus grandes de patients présentant un taux d'ARN du VHB < 400 copies/ml par comparaison avec le traitement par adéfovir dipivoxil 10 mg. Les deux traitements ont donné des résultats similaires en termes de réponse histologique (définie comme une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell) à la semaine 48 (voir le Tableau 3 ci-dessous).

Lors de l'étude GS-US-174-0103, une proportion significativement plus grande de patients dans le groupe ténofovir disoproxil, par rapport aux patients du groupe adéfovir dipivoxil, a présenté un taux d'ALAT normalisé et a obtenu une négativation de l'AgHBs à la semaine 48 (voir le Tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3 : Paramètres d'efficacité chez les patients AghBe négatifs et AghBe positifs avec maladie hépatique compensée à la semaine 48

Paramètre	Etude 174-0102 (AghBe négatifs)		Etude 174-0103 (AghBe positifs)	
	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adéfovir dipivoxil 10 mg n = 125	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adéfovir dipivoxil 10 mg n = 90
Réponse complète^a (%) ^a	71*	49	67*	12
Histologie				
Réponse histologique	72	69	74	68
Réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial ^c (log ₁₀ copies/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
ADN du VHB (%)				
< 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%)				
ALAT normalisée ^d	76	77	68*	54
Sérologie (%)				
Négativité AghBe/n/a séroconversion HBe	n/a	n/a	22/21	18/18
Négativité AghBe/ séroconversion HBs	0/0	0/0	3*/1	0/0

* valeur de p versus adéfovir dipivoxil < 0,05.

^a Réponse complète définie comme un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-

inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

^b Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

^c La réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial reflète uniquement la différence entre le taux

initial d'ADN du VHB et la limite de détection (LDD) du test.

^d La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

n/a= non applicable.

L'administration du ténofovir disoproxil a été associée à des proportions significativement plus grandes de patients présentant un taux d'ADN du VHB indétectable (< 169 copies/ml [< 29 UI/ml] ; ce qui correspond à la limite de quantification du test de Roche Cobas Taqman pour le VHB), par comparaison avec l'adéfovir dipivoxil (étude GS-US-174-0102 ; 91%, 56% et étude GS-US-174-0103 ; 69%, 9%, respectivement).

La réponse au traitement par ténofovir disoproxil a été comparable chez les patients prétraités par un nucléoside (n = 51) et les patients naïfs de traitement par un nucléoside (n = 375) ainsi que chez les patients présentant initialement un taux d'ALAT normal (n = 21) et anormal

(n = 405) lorsque les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 ont été combinées. Sur les 51 patients prétraités par un nucléoside, 49 avaient reçu précédemment de la lamivudine, 73% des patients prétraités par un nucléoside et 69% des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont

obtenu une réponse complète au traitement ; 90% des patients prétraités par un nucléoside et 88% des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Tous les patients dont le taux d'ALAT était normal initialement et 88% des patients dont le taux d'ALAT était initialement anormal ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml.

Expérience au-delà de 48 semaines dans le cadre des études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103

Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, on a proposé aux patients qui avaient été traités en double aveugle pendant 48 semaines (soit par ténofovir disoproxil 245 mg, soit par adéfovir dipivoxil 10 mg), de poursuivre l'étude, sans aucune interruption de traitement, en recevant en ouvert du ténofovir disoproxil. Dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103, respectivement 77% et 61% des patients ont continué l'étude jusqu'à la semaine 384. La suppression virale et les réponses biochimiques et sérologiques ont été maintenues à 96, 144, 192, 240, 288 et 384 semaines chez les patients traités par ténofovir disoproxil (voir les Tableaux 4 et 5 ci-dessous).

Tableau 4 : Paramètres d'efficacité chez les patients AghBe négatifs avec maladie hépatique compensée sous traitement en ouvert, aux semaines 96, 144, 192, 240, 288 et 384

Paramètre ^a	Etude 174-0102 (AghBe négatifs)											
	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 250				Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg n = 125							
Semaine	96 ^b	144 ^b	192 ^b	240 ^c	288 ^d	384 ^e	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^g	288 ^{im}	384 ^p
ADN du VHB												
< 400 copies/ml (< 69 UI/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%)												
ALAT normalisée ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Sérologie (%)												
Négativité AghBe/ séroconversion HBe	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Négativité AghBs/ séroconversion HBs	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la

384^{ème} semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant

les 384 semaines, sont inclus dans le dénominateur.

^b 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^c 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^d La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

^e 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^f 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^g 48 semaines de traitement en double-aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^h 48 semaines de traitement en double-aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

- ^h 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- ⁱ 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^j 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- ^k Un patient de ce groupe a été identifié AghBe négatif pour la première fois à la visite de la semaine 240 et était toujours présent dans l'étude à la fin de la prise en compte des données. La négativation de l'AghBe chez ce sujet a toutefois été confirmée de façon définitive à la visite suivante.
- ^l 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^m 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- ⁿ Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier excluant les données collectées après l'ajout de l'émtricitabine au traitement ouvert par ténofovir disoproxil (KM-TDF).
- ^o 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^p 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- n/a : non applicable.

Tableau 5 : Paramètres d'efficacité chez les patients AghBe positifs avec maladie hépatique compensée sous traitement en ouvert, aux semaines 96, 144, 192, 240, 288 et 384

Paramètre ^a	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg n = 90					
	96 ^b	144 ^c	192 ^d	240 ^e	288 ^f	384 ^g	96 ^b	144 ^c	192 ^d	240 ^e	288 ^f	384 ^g
Semaine	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ADN du VHB (< 400 copies/ml) (< 69 UI/ml)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
ALAT normalisée^d												
Sérologie (%)												
Négativation AghBe/séroconversion HBe	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Négativation AghBe/séroconversion HBs	5/4	8/6	11/8	11/8	12/8	15/12	6/12	8/7	8/7	10/10	11/10	13/11

- ^a Calculé d'après un algorithme d'évaluation à long terme (Analyse LTE) – Les patients qui ont dû arrêter l'étude avant la 384^{ème} semaine en raison d'un critère d'évaluation défini dans le protocole, ainsi que ceux ayant suivi le traitement pendant les 384 semaines, sont inclus dans le dénominateur.
- ^b 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^c 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 48 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- ^d La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN à l'initiation de l'étude.

- ^o 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^p 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 96 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- ^q Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier incluant les données collectées après l'ajout de l'émtricitabine au traitement ouvert par ténofovir disoproxil (KM-ITT).
- ^r 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^s 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 144 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- ^t 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^u 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- ^v Les chiffres présentés sont des pourcentages cumulés basés sur une analyse de Kaplan Meier excluant les données collectées après l'ajout de l'émtricitabine au traitement ouvert par ténofovir disoproxil (KM-TDF).
- ^w 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^x 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 240 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- ^y 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.
- ^z 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies de 336 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.
- Les données de la biopsie du foie à l'inclusion dans l'étude et à la semaine 240 étaient disponibles pour 331 des 489 patients qui étaient encore présents dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 à la semaine 240 (voir le Tableau 6 ci-dessous). Quatre-vingt-quinze pour cent (225/237) des patients initialement sans cirrhose et 99% (93/94) des patients initialement avec cirrhose présentaient soit une absence d'évolution soit une amélioration de leur fibrose (score de fibrose d'Ishak). Sur les 94 patients initialement avec cirrhose (score de fibrose d'Ishak : entre 5 et 6), 26% (24) n'ont présenté aucun changement du score de fibrose d'Ishak et 72% (68) ont présenté une régression de la cirrhose à la semaine 240 avec une réduction d'au moins 2 points du score de fibrose d'Ishak.

Tableau 6 : Réponse histologique (%) chez les patients AghBe négatifs et AghBe positifs avec maladie hépatique compensée à la semaine 240 par rapport à l'inclusion dans l'étude

Réponse histologique ^{a,b} (%)	Étude 174-0102 (AghBe négatifs)			Étude 174-0103 (AghBe positifs)		
	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	85 [130/148]	Ténofovir disoproxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^e	Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de ténofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d	90 [63/70] 92 [36/39]

- ^a La population prise en compte pour l'analyse histologique comprenait uniquement les patients pour lesquels les données de biopsie du foie étaient disponibles (données manquantes = exclusion) à la semaine 240. Les réponses après ajout d'émtricitabine étaient exclues (17 sujets au total sur les deux études).
- ^b Amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

^d 48 semaines de traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^e 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^f 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^g 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^h 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

ⁱ 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^j 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^k 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^l 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^m 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

ⁿ 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^o 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^p 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^q 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^r 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^s 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^t 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^u 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^v 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^w 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^x 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^y 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^z 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{aa} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ab} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ac} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ad} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

Tableau 7 : Paramètres de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients décompensés à la semaine 48

Étude 174-0108		Étude 174-0108	
Paramètre	Ténofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Émtricitabine 200 mg/ ténofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entécavir 245 mg (n = 22)
Arrêt permanent du médicament de l'étude à cause de l'apparition d'un effet indésirable durant le traitement n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Augmentation confirmée de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl par rapport à l'initiation de l'étude ou taux confirmé de phosphate sérique < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ADN du VHB n (%) < 400 copies/ml	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%)	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
ALAT normal			
Baisse ≥ 2 points du score par rapport à l'initiation de l'étude n (%)	CPT/7127 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Evolution moyenne du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude	-0,8	-0,9	-1,3
Evolution moyenne du score MELD par rapport à l'initiation de l'étude	-1,8	-2,3	-2,6

^a valeur de p comparant les groupes de traitement contenant du ténofovir versus le groupe entécavir = 0,622.

^b valeur de p comparant les groupes de traitement contenant du ténofovir versus le groupe entécavir = 1,000.

^c Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée à 48 semaines (étude GS-US-174-0108)

^d Selon une analyse définissant les patients en échec thérapeutique comme les patients n'ayant pas terminé leur traitement ou ayant changé de traitement, 50% (21/42) des patients recevant le ténofovir disoproxil, 76% (28/37) des patients recevant l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil et 52% (11/21) des patients recevant l'entécavir ont obtenu un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 168.

^e Expérience acquise à 240 semaines chez les patients porteurs d'un VHB résistant à la lamivudine (étude GS-US-174-0121)

^f L'efficacité et la tolérance de 245 mg de ténofovir disoproxil ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) conduite chez des patients AghBe positifs et AghBe négatifs (n = 280) présentant une maladie hépatique compensée, une virémie (taux d'ADN du VHB $\geq 1\ 000$ UI/ml), et une résistance à la lamivudine mise en évidence par analyse génotypique (YM204Y +/- rL180M). Seuls cinq patients présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir à l'initiation de l'étude. Cent quarante-et-un et 139 patients adultes ont été randomisés respectivement dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil et dans le groupe traité par l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil. Les caractéristiques démographiques à l'initiation de l'étude étaient similaires dans les deux groupes de traitement : à l'initiation de l'étude, 52,5% des patients

^g 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par le même médicament.

^h 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

ⁱ 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^j 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^k 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^l 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^m 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

ⁿ 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^o 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^p 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^q 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^r 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^s 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^t 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^u 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^v 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^w 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^x 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^y 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^z 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{aa} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ab} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ac} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ad} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ae} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{af} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ag} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

^{ah} 48 semaines de traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivies d'une phase allant jusqu'à 192 semaines de traitement en ouvert par ténofovir disoproxil.

étaient AghBe négatifs, 47,5% étaient AghBe positifs, le taux moyen d'ADN du VHB était de 6,5 log₁₀ copies/ml et le taux d'ALAT moyen était de 79 UI.

Après 240 semaines de traitement, 117 patients sur 141 (83%) randomisés dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil ont présenté un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et 51 patients sur 79 (65%) ont présenté une normalisation du taux d'ALAT. Après 240 semaines de traitement par l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil, 115 patients sur 139 (83%) ont présenté un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml et 59 patients sur 83 (71%) ont présenté une normalisation du taux d'ALAT. Parmi les patients AghBe positifs randomisés dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil, 16 patients sur 65 (25%) ont présenté une perte de l'AghBe et 8 patients sur 65 (12%) ont présenté une séroconversion anti-HBe au cours des 240 semaines. Chez les patients AghBe positifs randomisés dans le groupe traité par l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil, 13 patients sur 68 (19%) ont présenté une perte de l'AghBe et 7 patients sur 68 (10%) ont présenté une séroconversion anti-HBe au cours des 240 semaines. Deux patients randomisés dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil ont présenté une perte de l'AghBe au cours des 240 semaines, mais pas de séroconversion anti-HBs. Cinq patients randomisés dans le groupe traité par l'émtricitabine plus le ténofovir disoproxil ont présenté une perte de l'AghBe et 2 de ces 5 patients ont présenté une séroconversion anti-HBs.

Résistance clinique

Chez 428 patients AghBe négatifs (GS-US-174-0102, n = 250) et AghBe positifs (GS-US-174-0103, n = 176) initialement randomisés pour un traitement en double aveugle par ténofovir disoproxil suivi d'un traitement en ouvert par ténofovir disoproxil, les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales. Les tests de résistance génotypiques réalisés chez tous les patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml aux semaines 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) et 384 (n = 2) sous ténofovir disoproxil en monothérapie ont montré qu'aucune mutation associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée.

Chez 215 patients AghBe négatifs (GS-US-174-0102, n = 125) et AghBe positifs (GS-US-174-0103, n = 90) initialement randomisés pour un traitement en double aveugle par adéfovir dipivoxil suivi d'un traitement en ouvert par ténofovir disoproxil, les altérations génotypiques de la polymérase du VHB ont été évaluées par rapport aux valeurs initiales. Les tests de résistance génotypiques réalisés chez tous les patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml aux semaines 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) et 384 (n = 2) sous ténofovir disoproxil en monothérapie ont montré qu'aucune mutation associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée.

Dans l'étude GS-US-174-0108, 45 patients (dont 9 patients présentant des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont reçu du ténofovir disoproxil pendant une période allant jusqu'à 168 semaines. Des données génotypiques obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 6/9 patients présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats. Une analyse génotypique a été réalisée chez 5 patients du groupe ténofovir disoproxil après la semaine 48. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été détectée chez ces patients.

Dans l'étude GS-US-174-0121, 141 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude ont reçu du ténofovir disoproxil pendant une période allant jusqu'à 240 semaines. Au total, 4 patients ont présenté un épisode viremique (taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml) lors de leur dernière évaluation sous ténofovir disoproxil. Des données de séquençage obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement étaient disponibles pour 2 de ces 4 patients. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Dans une étude pédiatrique (GS-US-174-0115), 52 patients (dont 6 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu du ténofovir disoproxil en aveugle pendant une période allant jusqu'à 72 semaines, puis un relais par le ténofovir disoproxil en ouvert a été effectué chez 51/52 patients (groupe TDF-TDF). Des analyses génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48 (n = 6), à la semaine 72 (n = 5), à la semaine 96 (n = 4), à la semaine 144 (n = 2) et à la semaine 192 (n = 3).

Cinquante-quatre patients (dont 2 présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu le placebo en aveugle pendant 72 semaines, puis 52/54 patients ont reçu le ténofovir disoproxil (groupe PLB-TDF). Des analyses

génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 96 (n = 17) à la semaine 144 (n = 7) et à la semaine 192 (n = 8). Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Population pédiatrique

VH-1.

Dans l'étude GS-US-104-0321, 87 patients infectés par le VIH-1 prétraités, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu pendant 48 semaines soit du ténofovir disoproxil (n = 45) soit un placebo (n = 42), en association avec un traitement de base optimisé. En raison des limitations de l'étude, le bénéfice du ténofovir disoproxil par rapport au placebo n'a pas été démontré sur la base des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 à la semaine 24. Un bénéfice est toutefois attendu chez les adolescents sur la base de l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte et des données pharmacocinétiques comparatives (voir rubrique 5.2).

Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de densité minérale osseuse (DMO) était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,004 et -0,809 au niveau du rachis lombaire et de -0,866 et -0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double-aveugle) étaient de -0,215 et -0,165 au niveau du rachis lombaire et de -0,254 et -0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. A la semaine 48, six adolescents du groupe ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4%). Parmi les 28 patients recevant un traitement par ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de -0,341 au niveau du rachis lombaire et de -0,458 pour l'ensemble du corps.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 97 patients prétraités âgés de 2 à < 12 ans présentant une suppression virale stable avec des protocoles de traitement contenant de la stavudine ou de la zidovudine ont été randomisés de manière à soit recevoir du ténofovir disoproxil à la place de la stavudine ou de la zidovudine (n = 48), soit poursuivre le protocole de traitement initial (n = 49) pendant 48 semaines. A la semaine 48, 83% des patients du groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et 92% des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. La différence observée en termes de proportion de patients ayant conservé un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48 était principalement influencée par le nombre plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe recevant le ténofovir disoproxil. Lorsque les données manquantes étaient exclues, 91% des patients du groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et 94% des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48.

Des baisses de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil ou par la stavudine ou la zidovudine, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,034 et -0,498 au niveau du rachis lombaire et de -0,471 et -0,386 pour l'ensemble du corps.

Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase randomisée) étaient de 0,032 et 0,087 au niveau du rachis lombaire et de -0,184 et -0,027 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et stavudine ou zidovudine. Le taux moyen de gain de DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48 était similaire entre le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. Le gain total pour l'ensemble du corps était plus faible dans le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil que dans le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. A la semaine 48, un patient traité par le ténofovir disoproxil et aucun des patients traités par la stavudine ou la zidovudine présentaient une perte significative (> 4%) de DMO au niveau du rachis lombaire. Les Z-scores de DMO ont diminué de -0,012 au niveau du rachis lombaire et de -0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 patients ayant été traités par le ténofovir disoproxil pendant 96 semaines. Les Z-scores de DMO n'ont pas été ajustés en fonction de la taille et du poids.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 104 semaines).

Hépatite B chronique :

Dans l'étude GS-US-174-0115, 106 patients AghBe négatifs et AghBe positifs âgés de 12 à < 18 ans présentant une infection chronique par le VHB [ADN du VHB $\geq 10^5$ copies/ml, élévation des taux sériques d'ALAT ($\geq 2 \times$ LSN) ou antécédents d'élévation des taux sériques d'ALAT au cours des 24 derniers mois] ont reçu pendant 72 semaines soit du ténofovir disoproxil 245 mg (n = 52) soit un placebo (n = 54). Les patients devaient être naïfs de traitement par le ténofovir disoproxil, mais pouvaient avoir reçu des traitements à base d'interféron (plus de 6 mois avant la sélection dans l'étude) ou tout autre traitement nucléosidique/nucléotidique oral anti-VHB ne contenant pas du ténofovir disoproxil (plus de 16 semaines avant la sélection dans l'étude). À la semaine 72, 88% (46/52) des patients du groupe traité par le ténofovir disoproxil et 0% (0/54) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Soixante-quatorze pour cent (26/35) des patients du groupe ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normalisé à la semaine 72, contre 31% (13/42) des patients du groupe placebo. La réponse au traitement par le ténofovir disoproxil était comparable chez les patients naïfs de traitement par un nucléos(t)ide (n = 20) et chez les patients prétraités par un nucléos(t)ide (n = 32), y compris les patients résistants à la lamivudine (n = 6). Quatre-vingt-quinze pour cent des patients naïfs de traitement par un nucléos(t)ide, 84% des patients prétraités par un nucléos(t)ide et 83% des patients résistants à la lamivudine ont obtenu un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 72. Trente-et-un des 32 patients prétraités par un nucléos(t)ide avaient reçu un traitement antérieur par la lamivudine. À la semaine 72, 96% (27/28) des patients en phase immunitaire active (ADN du VHB $\geq 10^5$ copies/ml, ALAT sérique $> 1,5 \times$ LSN) dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil et 0% (0/32) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml. Soixante-quinze pour cent (21/28) des patients en phase immunitaire active dans le groupe ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 72, contre 34% (11/32) des patients du groupe placebo.

Après 72 semaines de traitement randomisé en aveugle, chaque patient pouvait recevoir un traitement par le ténofovir disoproxil en ouvert jusqu'à la semaine 192. Après la semaine 72, la suppression virologique était maintenue chez les patients ayant reçu le ténofovir disoproxil pendant la période en double aveugle puis en ouvert (groupe TDF-TDF) : 86,5% (45/52) des patients du groupe TDF-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 192. Parmi les patients ayant reçu le placebo durant la période en double aveugle, la proportion de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml a augmenté brusquement après le relais par le TDF en ouvert (groupe PLB-TDF) : 74,1% (40/54) des patients du groupe PLB-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml à la semaine 192. La proportion de patients présentant une normalisation du taux d'ALAT à la semaine 192 dans le groupe TDF-TDF était de 75,8% (25/33) parmi ceux qui étaient AghBe positifs à l'inclusion et de 100,0% (2 patients sur 2) parmi ceux qui étaient AghBe négatifs à l'inclusion. Après 192 semaines, le pourcentage de patients présentant une séroconversion HBe était comparable dans les groupes TDF-TDF et PLB-TDF (37,5% et 41,7%, respectivement).

Les données relatives à la densité minérale osseuse (DMO) issues de l'étude GS-US-174-0115 sont résumées dans le Tableau 8 :

Tableau 8 : Mesure de la densité minérale osseuse à l'inclusion, à la semaine 72 et à la semaine 192

Score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau rachis lombaire ^a	Inclusion TDF-TDF	Semaine 72		Semaine 192	
		PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF
Score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau rachis lombaire ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau rachis lombaire ^a	n/a	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)

Score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,994)	-0,42 (0,942)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps ^a	n/a	n/a	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Diminution d'au moins 6% de la DMO au niveau rachis lombaire ^b	n/a	n/a	1,9% (1 patient)	0%	3,8% (2 patients)	3,7% (2 patients)
Diminution d'au moins 6% de la DMO pour l'ensemble du corps ^b	n/a	n/a	0%	0%	0%	1,9% (1 patient)
Augmentation moyenne en % de la DMO au niveau rachis lombaire	n/a	n/a	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Augmentation moyenne en % de la DMO pour l'ensemble du corps	n/a	n/a	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

n/a = non applicable.

^a Scores Z de DMO non corrigés en fonction de la taille et du poids.

^b Critère principal de jugement de tolérance à 72 semaines.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le ténofovir disoproxil dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'infection par le VIH-1 et d'hépatite B chronique (voir rubrique B pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le 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 ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. Les valeurs moyennes (% CV) de la Cmax, de l'ASC et de la Cmin, du ténofovir, obtenues chez des patients infectés par le VIH après administration de doses multiples de ténofovir disoproxil, étaient respectivement égales à 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·h/ml et 64,4 (39,4%) ng/ml. 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 de la nourriture. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25%. L'administration 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 Cmax d'environ 14%. Après la première prise de ténofovir disoproxil chez un patient avec un repas, la Cmax sérique médiane est comprise entre 213 et 375 ng/ml.

Cependant, l'administration de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas 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 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 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) des celles observées in vivo, le ténofovir n'a pas entraîné in vitro d'inhibition du métabolisme des médicaments métabolisés par chacune des principales isoformes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 et CYP1A1/2). A la concentration de 100 µmol/l, le ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoformes 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 ténofovir disoproxil et les médicaments métabolisés par le CYP450, reste peu probable.

Élimination

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.

Les études ont établi que la voie d'élimination par sécrétion tubulaire active du ténofovir correspondait à un influx dans les cellules tubulaires proximales par le biais des transporteurs hOAT (human organic anion transporters) 1 et 3 et par un efflux dans l'urine par le biais de la protéine multirésistante aux médicaments MRP 4 (multidrug resistant protein 4).

Linéarité/non-linéarité

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir étaient indépendantes de la dose 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

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des personnes âgées (plus de 65 ans).

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

VIH-1 :

La pharmacocinétique du ténofovir à l'état d'équilibre a été évaluée chez 8 patients adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à < 18 ans) dont le poids corporel était \geq 35 kg. Les Cmax et ASC₀₋₂₄ moyennes (\pm ET) étaient respectivement de 0,38 \pm 0,13 µg/ml et 3,39 \pm 1,22 µg·h/ml. L'exposition au ténofovir chez les patients adolescents recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg une fois par jour.

Hépatite B chronique :

À l'état d'équilibre, l'exposition au ténofovir chez les patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) infectés par le VHB recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg par jour par voie orale était similaire aux expositions atteintes chez les adultes recevant une dose de ténofovir disoproxil de 245 mg une fois par jour.

Aucune étude pharmacocinétique avec les comprimés de 245 mg de ténofovir disoproxil n'a été réalisée chez des enfants âgés de moins de 12 ans ou souffrant d'insuffisance rénale.

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 adultes non infectés par le VIH et par le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de base de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale quand ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère quand ClCr = 50-79 ml/min ; modérée quand ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min). Par comparaison à des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (%CV) a augmenté de 2 185 (12%) ng·h/ml chez les patients ayant une ClCr > 80 ml/min à 3 084 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml et 15 985 (45%) 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 Cmin 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) (ClCr < 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, les concentrations en ténofovir ont augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 48 heures, atteignant une Cmax 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 chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min ou chez les patients qui sont déjà en IRT et nécessitent une dialyse (voir rubrique 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.

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée. Aucune donnée permettant de faire des recommandations posologiques n'est disponible (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients adultes non infectés par le VIH et par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (%CV) de la Cmax et de l'ASC_{0-∞} du ténofovir étaient de 223 (34,8%) ng/ml et 2 050 (50,8%) ng·h/ml chez les sujets normaux comparés avec respectivement 289 (46,0%) ng/ml et 2 310 (43,5%) ng·h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8%) ng/ml et 2 740 (44,0%) ng·h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère.

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 préclinique

Les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution d'avoir une concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois

supérieures à l'exposition atteinte chez les patients pédiatriques ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-critiques (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris in vitro, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris in vivo.

Des études de cancérogénèse par voie orale chez le rat et la souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité pré- et postnatales à des doses toxiques pour la mère.

La substance active, le ténofovir disoproxil, et les principaux produits de sa transformation sont persistants dans l'environnement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau

Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171), triacétine, laques aluminiques d'indigotine (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium) ou (PVC/PVDC/Aluminium) ou 30, 90 ou 90 (3x30) comprimés pelliculés en flacon blanc, opaque en polyéthylène haute densité (PEHD), avec fermeture de sécurité enfant blanche, opaque en polypropylène, et un désydratant de gel de silice.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 300 962 6 0 : Flacon (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés.
- 34009 300 962 7 7 : 30 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 962 8 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 339 1 2 : Flacon (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 comprimés.
- 34009 301 182 3 8 : 3 flacons (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés.

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

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament

APL SWIFT SERVICES (MALTA) LTD.
HF26, HAL FAR INDUSTRIAL ESTATE
BIRZEBBUGIA, BBG 3000
MALTE

OU

MILPHARM LTD.
ARES BLOCK, ODYSSEY BUSINESS PARK
WEST END ROAD, RUISLIP HA4 6QD
ROYAUME-UNI

OU

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON
FRANCE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**
Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser Tenofovir Arrow chez les adultes et/ou les patients pédiatriques ont à leur disposition un kit d'éducation destiné au médecin comprenant le résumé des caractéristiques du produit et une brochure d'éducation appropriée, comme détaillé ci-dessous :

- La brochure d'éducation rénale pour les patients traités pour le VIH, avec la réglette de calcul de la clairance de la créatinine
- La brochure d'éducation rénale pour les patients traités pour le VHB, avec la réglette de calcul de la clairance de la créatinine
- La brochure d'éducation pour les patients pédiatriques traités pour le VIH
- La brochure d'éducation pour les patients pédiatriques traités pour le VHB

Les brochures d'éducation rénale pour le VIH et le VHB doivent inclure les messages clés suivants :

- Il existe un risque accru de maladie rénale associé aux produits contenant du tenofovir disoproxil comme Tenofovir Arrow chez les patients infectés par le VIH ou le VHB.
- Tenofovir Arrow ne doit être utilisé uniquement chez les patients présentant une insuffisance rénale si les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels.
- L'importance d'adapter l'intervalle entre les administrations de Tenofovir Arrow 245 mg comprimés pelliculés, chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est de 30-49 ml/min.
- Tenofovir disoproxil Arrow n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Si aucune alternative de traitement n'est disponible, l'intervalle entre les administrations peut être prolongé.
- L'utilisation de Tenofovir Arrow doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Dans le cas d'une utilisation concomitante de Tenofovir Arrow et d'un médicament néphrotoxique, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite selon le calendrier recommandé.
- La fonction rénale initiale des patients doit être évaluée avant l'initiation du traitement par Tenofovir Arrow.
- L'importance de la surveillance régulière de la fonction rénale au cours du traitement par Tenofovir Arrow.
- Détail du calendrier recommandé pour la surveillance de la fonction rénale en tenant compte de la présence ou l'absence de facteurs de risques supplémentaires d'insuffisance rénale.
- Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl ou si la clairance de la créatinine est < 50 ml/min au cours du traitement, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine. S'il est confirmé que la clairance de la créatinine est < 50 ml/min ou que le taux de phosphate sérique est < 1,0 mg/dl, il faudra alors envisager d'interrompre le traitement par Tenofovir Arrow.
- L'interruption du traitement par Tenofovir Arrow doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.
- Des instructions sur l'utilisation de la réglette de calcul de la clairance de la créatinine.

Les brochures d'éducation pour les patients pédiatriques traités pour le VIH ou le VHB doivent inclure les messages clés suivants :

- Une approche multidisciplinaire est recommandée pour la prise en charge des patients pédiatriques.
- Il existe un risque accru de maladie rénale associé aux produits contenant du tenofovir disoproxil comme Tenofovir Arrow chez les patients infectés par le VIH ou le VHB.
- Tenofovir Arrow n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.
- L'utilisation de Tenofovir Arrow doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Dans le cas d'une utilisation concomitante de Tenofovir Arrow et d'un médicament néphrotoxique, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite selon le calendrier recommandé.
- La fonction rénale initiale des patients doit être évaluée avant l'initiation du traitement par Tenofovir Arrow.
- L'importance de la surveillance régulière de la fonction rénale au cours du traitement par Tenofovir Arrow.

- Détail du calendrier recommandé pour la surveillance de la fonction rénale en tenant compte de la présence ou l'absence de facteurs de risques supplémentaires d'insuffisance rénale.
- Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) chez tout patient pédiatrique recevant du ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine. La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption du traitement par Tenofovir Arrow.
- L'interruption du traitement par Tenofovir Arrow doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.
- Tenofovir Arrow peut entraîner une diminution de la DMO. Les effets des variations de DMO associées à Tenofovir Arrow sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus chez les patients pédiatriques.
- La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Lactose monohydraté
 Croscarmellose sodique
 Cellulose microcristalline
 Amidon pré-gélatinisé
 Stéarate de magnésium
 Hypromellose
 Dioxyde de titane (E171)
 Triacétine
 Laques aluminiques d'indigotine (E132)

Pour un comprimé pelliculé.

ANNEXE IIIA ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur / Etiquette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé
Ténofovir disoproxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg
Pour chaque comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.
Boîte de 30 comprimés.
Flacons de 30, ou 90 ou 90 (3x30) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
CIS : 6 567 516 6_ 2017091200201

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

Exploitant

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

Pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) doit être conforme à l'arrêté d'application prévu au même article.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé
Ténofovir disoproxil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ARROW GENERIQUES

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TENOFOVIR DISOPROXIL-ARROW 245 mg, comprimé pelliculé
Ténofovir disoproxil

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

Ténofovir disoproxil

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

Si TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW a été prescrit à votre enfant, veuillez considérer que les informations contenues dans cette notice concernent votre enfant (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » au lieu de « vous »).

1. QU'EST-CE QUE TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW contient une substance active appelée ténofovir disoproxil. Cette substance est un médicament antirétroviral ou antiviral utilisé pour traiter l'infection par le VIH par le VHB ou par les deux. Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse généralement appelé INTI et agit en interférant avec le mécanisme d'action de certaines enzymes (dans le cas du VIH la transcriptase inverse ; dans le cas de l'hépatite B l'ADN polymérase) essentielles à la reproduction des virus. Dans le cas du VIH, TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est utilisé pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Les comprimés conviennent :

- **aux adultes**
 - **aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans ayant déjà été traités** par d'autres médicaments contre le VIH qui ne sont plus totalement efficaces suite au développement d'une résistance ou ayant causés des effets indésirables.
- TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé est également utilisé pour traiter l'hépatite B chronique, une infection par le VHB (virus de l'hépatite B).** Les comprimés conviennent :

- **aux adultes**
- **aux adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.**

Vous pouvez être traité par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pour une infection au VHB même si vous n'êtes pas infecté par le VIH.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Pendant votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous pouvez également transmettre le VIH ou le VHB à d'autres personnes. Il est donc important que vous continuiez à prendre les précautions nécessaires pour ne pas transmettre ces virus à d'autres personnes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE VOTRE ENFANT NE PRENNE TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?

Ne prenez jamais TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé :

- Si vous êtes allergique au ténofovir, au ténofovir disoproxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si cela s'applique à votre cas, prévenez immédiatement votre médecin et ne prenez pas de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

- **Veillez à ce que d'autres personnes ne soient pas infectées.** Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes. TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne réduit pas le risque de transmission du VHB à d'autres personnes par voie sexuelle ou par le sang. Vous devez continuer de prendre les précautions nécessaires pour éviter cette transmission.
- **Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez une maladie rénale ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux.** TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW ne doit pas être administré aux adolescents présentant des problèmes rénaux. Avant le début du traitement, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin d'évaluer votre fonction rénale. TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW peut avoir un effet sur vos reins pendant le traitement. Votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins pendant le traitement afin de surveiller le fonctionnement de vos reins. Si vous êtes un(e) adulte, votre médecin peut vous conseiller de prendre les comprimés moins souvent. Ne réduisez pas la dose prescrite, sauf si votre médecin vous a dit de le faire.
- **TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW n'est habituellement pas pris avec d'autres médicaments qui peuvent léser vos reins** (voir Autres médicaments et TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW). Si cela ne peut être évité, votre médecin surveillera votre fonction rénale une fois par semaine.
- **Problèmes osseux.** Certains patients adultes infectés par le VIH prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez l'indiquer à votre médecin.
- **Des problèmes osseux** (conduisant parfois à des fractures) peuvent également se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales (voir rubrique 4, Effets indésirables éventuels).
- **Veillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux** présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté. Si vous avez des antécédents de maladie du foie ou une hépatite B chronique, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin de surveiller votre fonction hépatique.
- **Faites attention aux infections.** Si vous présentez une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et vous avez une infection, vous pouvez développer des symptômes d'inflammation ou d'infection ou aggraver les symptômes de l'infection existante dès que vous commencez votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. Ces symptômes peuvent indiquer une amélioration de la réponse immunitaire permettant à l'organisme de combattre l'infection. Veillez aux signes d'inflammation ou d'infection dès que vous commencez à prendre TENOFOVIR

DISOPROXIL ARROW. Si vous remarquez des symptômes d'inflammation ou d'infection, **veuillez en informer votre médecin immédiatement.**

- En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **Si vous avez plus de 65 ans, veuillez le dire à votre médecin ou pharmacien.** TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW n'a pas été étudié chez des patients âgés de plus de 65 ans. Si vous avez plus de 65 ans et si TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW vous a été prescrit, votre médecin vous surveillera étroitement.

Enfants et adolescents

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé convient :

- **aux adolescents infectés par le VIH-1 âgés de 12 à moins de 18 ans qui présentent au moins 35 kg et qui ont déjà été traités** par d'autres médicaments contre le VIH qui ne sont plus totalement efficaces suite au développement d'une résistance ou ayant causé des effets indésirables.
- **aux adolescents infectés par le VHB âgés de 12 à moins de 18 ans qui présentent au moins 35 kg.**

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ne convient pas aux groupes de patients suivants :

- **ne convient pas aux enfants infectés par le VIH-1 âgés de moins de 12 ans**
- **ne convient pas aux enfants infectés par le VHB âgés de moins de 12 ans.**

Pour la posologie, voir la rubrique 3. Comment prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

Autres médicaments et TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- **N'arrêtez pas de prendre les médicaments anti-VIH** prescrits par votre médecin lorsque vous commencez le traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW si vous êtes infecté(e) à la fois par le VHB et le VIH
- **Ne prenez pas TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW** si vous prenez déjà d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide. Ne prenez pas simultanément TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW et des médicaments contenant de l'adéfovir dipivoxil (un médicament utilisé pour traiter l'hépatite B chronique).

Il est très important d'indiquer à votre médecin si vous prenez actuellement d'autres médicaments qui peuvent endommager vos reins.

Ceux-ci incluent :

- les aminosidés, la pentamidine ou la vancomycine (pour le traitement d'une infection bactérienne),
- l'amphotéricine B (pour le traitement d'une mycose),
- le foscarnet, le ganciclovir ou le cidofovir (pour le traitement d'une infection virale),
- l'interleukine-2 (pour le traitement d'un cancer),
- l'adéfovir dipivoxil (pour le traitement du VHB),
- le tacrolimus (pour l'inhibition du système immunitaire),
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, pour le soulagement des douleurs osseuses et musculaires)
- **Autres médicaments contenant de la didanosine (pour le traitement de l'infection par le VIH) :** La prise de Viread en même temps que d'autres médicaments antiviraux contenant de la didanosine peut augmenter les concentrations de la didanosine dans votre sang et peut abaisser votre taux de CD4. De rares cas d'inflammation du pancréas, ainsi que d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) ayant parfois entraîné la mort, ont été rapportés lorsque des médicaments contenant du ténofovir disoproxil et de la didanosine étaient pris en même temps. Votre médecin considérera avec prudence s'il convient de vous traiter par une association de ténofovir et de didanosine.

- **Il est aussi important que vous informiez votre médecin** si vous prenez du léopasvir/sofosbuvir pour traiter une infection par le virus de l'hépatite C.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé avec des aliments, boissons et de l'alcool

Prenez TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW avec de la nourriture (par exemple un repas ou une collation).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Vous ne devez pas prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pendant une grossesse, sauf si vous en avez spécifiquement discuté avec votre médecin.** Bien qu'il existe un nombre limité de données cliniques sur l'utilisation de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW chez la femme enceinte, on ne l'utilise habituellement pas pendant la grossesse à moins que ce ne soit indispensable.
- **Essayez d'éviter toute grossesse** pendant la durée du traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter une grossesse.
- **Si vous êtes enceinte, ou si vous envisagez une grossesse, discutez avec votre médecin** des bénéfices et des risques éventuels de votre traitement antirétroviral, pour vous et votre enfant.
- **Si vous avez pris TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant** régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIS pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.
- **N'allaitiez pas pendant le traitement** par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. En effet, la substance active de ce médicament passe dans le lait maternel humain.
- D'une manière générale, les femmes infectées par le VIH ou le VHB ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du virus au nouveau-né via le lait.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW peut provoquer des vertiges. Si vous avez des vertiges pendant votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, il est déconseillé de conduire ou de faire du vélo et d'utiliser certains outils ou machines.

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé contient du lactose

Signalez à votre médecin, avant de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, si vous ne tolérez pas le lactose ou si vous avez une intolérance à certains sucres.

3. COMMENT PRENDRE TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?

Veuillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de :

- Adultes : 1 comprimé par jour avec de la nourriture (par exemple un repas ou une collation).
- Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans qui pèsent au moins 35 kg : 1 comprimé par jour avec de la nourriture (par exemple un repas ou une collation).

Si vous avez des difficultés particulières à avaler, vous pouvez écraser le comprimé au moyen d'une cuillère. Mélangez alors la poudre avec environ 100 ml (un demi-verre) d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin, et buvez immédiatement.

- Prenez toujours la dose indiquée par votre médecin afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans que votre médecin ne vous ait dit de le faire.
- Si vous êtes un(e) adulte et que vous avez des problèmes de rein, votre médecin peut vous conseiller de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW moins fréquemment.
- Si vous êtes infecté(e) par le VHB, votre médecin pourra vous proposer de passer un test de dépistage du VIH afin de déterminer si vous êtes infecté(e) à la fois par le VHB et le VIH.

Lisez les notices de ces autres antirétroviraux afin de savoir comment prendre ces médicaments.

Si vous avez pris plus de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, le risque que vous connaissiez des effets indésirables éventuels de ce médicament pourrait être accru (voir rubrique 4, Effets indésirables éventuels). Contactez votre médecin ou le plus proche service d'urgences pour demander conseil. Conservez le flacon des comprimés pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

Il est important de ne pas oublier de dose de TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. Si vous oubliez une dose, déterminez depuis combien de temps vous auriez dû l'avoir prise.

• Si cela fait moins de 12 heures que l'heure de prise habituelle est passée, prenez la dose oubliée dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue.

• Si cela fait plus de 12 heures que vous auriez dû la prendre, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous omettez moins d'une heure après avoir pris TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW, prenez un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

Si vous arrêtez de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

N'arrêtez pas de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW sans avoir consulté votre médecin. L'arrêt du traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW peut entraîner une diminution de l'efficacité du traitement préconisé par votre médecin.

Si vous avez l'hépatite B ou à la fois une infection par le VIH et l'hépatite B (co-infection), il est très important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW sans vous en entretenir auparavant avec votre médecin. Des tests sanguins ou des symptômes ont indiqué qu'une hépatite s'était aggravée chez certains patients après l'arrêt du traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW. Vous pourriez nécessiter des tests sanguins pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Chez les patients atteints d'une maladie du foie avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car il pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite chez certains patients.

- Parlez-en avec votre médecin avant d'arrêter de prendre TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW pour quelque raison que ce soit, en particulier si vous souffrez d'effets indésirables ou d'une autre maladie.
- Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à votre hépatite B.
- Veuillez contacter votre médecin avant de reprendre votre traitement par TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et de votre mode de vie. Concernant l'augmentation des lipides, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves éventuels : prévenez immédiatement votre médecin

- L'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) est un effet indésirable rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais grave qui peut être fatal. Les effets indésirables suivants peuvent être des signes d'acidose lactique :

- o respiration profonde et rapide
- o somnolence
- o envie de vomir (nausées), vomissements et douleur dans le ventre

Si vous pensez que vous avez une **acidose lactique, contactez votre médecin immédiatement.**

Autres effets indésirables graves éventuels

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- douleur dans le ventre (abdomen) due à une inflammation du pancréas
- lésions au niveau des cellules tubulaires rénales

Les effets indésirables suivants sont **rare**s (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- inflammation rénale, **urines très abondantes et sensation de soif**
- **modifications de votre urine et douleurs dorsales** dus à des problèmes rénaux, y compris insuffisance rénale
- fragilisation osseuse (accompagnée de **douleurs osseuses** et conduisant parfois à des fractures), pouvant survenir en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales
- **stéatose hépatique** (surchargé graisseuse du foie)

Si vous pensez que vous pourriez présenter certains de ces effets indésirables graves, informez-en son médecin.

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (peuvent affecter au moins 10 patients sur 100) :

- diarrhées, vomissements, envie de vomir (nausées), vertiges, éruption cutanée, sensation d'affaiblissement

Des analyses peuvent également montrer :

- diminution du taux de phosphate dans le sang

Autres effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 10 patients sur 100) :

- maux de tête, douleur dans le ventre, sensation de fatigue, sensation de ballonnement, flatulence

Des analyses peuvent également montrer :

- des problèmes de foie

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- altération des muscles, des douleurs ou une faiblesse musculaires

Des analyses peuvent également montrer :

- diminution du taux de potassium dans le sang,
- augmentation de la créatinine dans le sang,
- des problèmes de pancréas.

L'altération des muscles, la fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures), les douleurs musculaires, la faiblesse musculaire et la diminution du taux de potassium ou de phosphate dans le sang peuvent se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales.

Les effets indésirables suivants sont **rare**s (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- douleur dans le ventre (abdomen) due à une inflammation du foie,
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.santefr.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé

- La substance active est :
Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)..... 245 mg

Pour chaque comprimé pelliculé.

Les autres composants sont :

Noyau : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (amidon de maïs) et stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171) et triacétine, laques aluminiques d'indigotine (E132).

Qu'est-ce que TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 245 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé ovale, biconvexe, de couleur bleu, portant sur une face « 300 » et sur l'autre face « T ».

TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW est disponible en boîtes de 30 comprimés sous plaquettes ou en flacons (PEHD) de 30, 90 ou 90 (3x30) comprimés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

Fabricant

APL SWIFT SERVICES (MALTA) LTD.
HF26, HAL FAR INDUSTRIAL ESTATE
BIRZEBBUGIA, BBG 3000
MALTE

OU

MILPHARM LTD.
ARES BLOCK, ODYSSEY BUSINESS PARK
WEST END ROAD, RUISLIP HA4 6QD
ROYAUME-UNI

OU

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON
FRANCE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen
Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).