

Monographie de produit

PrTruvada^{MD}

**(comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir
disoproxil)**

(200 mg / 300 mg)

Agent antirétroviral

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Date de révision :
25 mai 2009

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga L5N 2W3
Canada

www.gilead.ca

N° de contrôle : 128424

TABLE DES MATIÈRES

PAGE DE TITRE	1
PARTIE I. RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	30
CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	30
PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)	42
TOXICOLOGIE	45
BIBLIOGRAPHIE	48
PARTIE III. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	47

PARTIE I. RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Dosage Form / Strength Forme posologique / dosage	Composants non médicamenteux d'importance clinique
Orale	Comprimé Comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil	lactose monohydraté, amidon prégélatinisé (sans gluten).

Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section Formes posologiques, composition et emballage.

Les comprimés de TRUVADA contiennent une association en doses fixes d'emtricitabine (aussi appelée EMTRIVA^{MD}) et de fumarate de ténofovir disoproxil (aussi appelé VIREAD^{MD}).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TRUVADA est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux (tels que des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou des inhibiteurs de protéase) pour le traitement de l'infection par VIH-1 chez les adultes.

Renseignements importants supplémentaires concernant l'utilisation du TRUVADA pour le traitement de l'infection par VIH-1 :

- Il n'est pas recommandé d'utiliser le TRUVADA dans le cadre d'un traitement nucléosidique triple.
- TRUVADA ne doit pas être administré avec EMTRIVA, VIREAD, ATRIPLA^{MD} ou des produits contenant de la lamivudine (cf. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Dans le cas des patients ayant déjà suivi un traitement, l'utilisation du TRUVADA doit être basée sur les tests en laboratoire et les antécédents thérapeutiques (cf. VIROLOGIE).

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

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

Pédiatrie (patients âgés de 18 ans et moins)

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

TRUVADA est contre-indiqué pour les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'un des composants du produit. Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris VIREAD, un composant de TRUVADA, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux (cf. **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

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

Le TRUVADA n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'innocuité et l'efficacité du TRUVADA n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. On a observé une exacerbation aiguë de l'hépatite B chez certains patients co-infectés par le VHB et le VIH qui ont interrompu le traitement par TRUVADA. La fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH et le VHB doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement au TRUVADA. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B (cf. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- **Néphrotoxicité**

Des cas de néphropathie, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été associés à l'emploi du VIREAD lors de la pratique clinique (cf. **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

Généralités

TRUVADA est une association en doses fixes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. TRUVADA ne doit pas être coadministré avec de l'EMTRIVA, du VIREAD ou de l'ATRIPLA. En raison des similarités entre l'emtricitabine et la lamivudine, le TRUVADA ne doit pas être coadministré avec d'autres médicaments qui contiennent de la lamivudine, comme COMBIVIR^{MD}, 3TC^{MD}, HEPTOVIR^{MD}, KIVEXA^{MD} ou TRIZIVIR^{MD}.

TRUVADA ne doit pas être administré avec HEPSERA^{MD} (adéfovir dipivoxil).

Des études cliniques menées chez des patients infectés par le VIH ont montré que certains schémas posologiques qui contiennent seulement trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont en général moins efficaces que les schémas posologiques à trois médicaments contenant deux INTI en association avec soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, soit un inhibiteur de la protéase du VIH-1. En particulier, on a rapporté l'échec virologique précoce et un taux élevé de mutations de

résistance. On devrait donc suivre de près les patients recevant un schéma posologique à trois inhibiteurs nucléosidiques et envisager une modification du traitement.

Effets sur les os

Lors de l'étude 903 qui s'est déroulée sur 144 semaines, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire et de la hanche par rapport aux valeurs de référence a été observée dans les groupes VIREAD et stavudine de l'étude. De plus, on a constaté une diminution de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire significativement plus élevée dans le groupe VIREAD par rapport au groupe stavudine. Des fractures d'importance clinique ont été observées dans les deux groupes de traitement. Des augmentations importantes des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ostéocalcine sérique, télopeptide C sérique et télopeptide N urinaire) ont été constatées, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. À l'exception de la phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ces changements ont produit des valeurs qui se sont maintenues à l'intérieur de la plage de valeurs de référence. On ignore les effets des changements liés au VIREAD en matière de DMO et de marqueurs biochimiques sur la santé des os à long terme et le risque de fractures futures.

Des cas d'ostéomalacie (associée à une tubulopathie rénale proximale et contribuant rarement aux fractures) ont été rapportés en association avec l'utilisation de VIREAD (**cf. EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance**)

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

Carcinogénèse, mutagenèse, baisse de la fertilité

Emtricitabine : Lors d'études de cancérogénicité à long terme sur l'emtricitabine par voie orale, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez les rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique).

L'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test de Ames) et les tests de lymphomes et des micronoyaux chez la souris.

L'emtricitabine n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles à des niveaux d'exposition environ 140 fois plus élevés ou chez les souris mâles ou femelles à des niveaux d'exposition environ 60 fois plus élevés (ASC) que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg. La fertilité était normale chez la progéniture de souris exposées quotidiennement depuis avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à

des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 60 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Une étude sur la cancérogénicité buccale à long terme menée sur des rats a montré l'absence de potentiel cancérogène du fumarate de ténofovir disoproxil. Une étude sur la cancérogénicité buccale à long terme menée sur des souris a montré une faible incidence de tumeurs duodénales, jugées comme vraisemblablement liées aux concentrations locales élevées du médicament dans le tube digestif à la dose élevée de 600 mg/kg/jour. L'incertitude demeure quant au mécanisme de formation des tumeurs chez les souris et la pertinence potentielle chez les humains.

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

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

Système endocrinien et métabolisme

Redistribution de la masse adipeuse

Chez les patients suivant un traitement antirétroviral, on a observé une redistribution (ou une accumulation) de la masse adipeuse, y compris une obésité tronculaire, un accroissement des réserves dorsocervicales (« bosse de bison »), un amaigrissement périphérique, un amaigrissement facial, un grossissement des seins et un aspect cushingoïde. Le mécanisme de ces changements et leurs effets à long terme sont actuellement inconnus. Aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant de TRUVADA, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par VIH. Une majorité de cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et l'emploi prolongé d'analogues nucléosidiques pourraient constituer des facteurs de risque. Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients qui présentent des facteurs de risque connus de maladie hépatique. Toutefois, des cas ont également été rapportés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Le traitement au TRUVADA doit être interrompu chez tout patient qui présente des signes cliniques ou des résultats d'analyse

de laboratoire qui semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité grave (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée des transaminases).

Insuffisance hépatique

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

Pancréatite

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

Système immunitaire

Syndrome de restauration immunitaire

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

Troubles rénaux

Néphrotoxicité

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

On recommande que la clairance de la créatinine soit calculée chez tous les patients avant

d'instaurer un traitement et lorsque approprié sur le plan clinique pendant le traitement par TRUVADA. Une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée et du phosphore sérique doit être effectuée chez les patients à risque d'être atteints d'insuffisance rénale, y compris les patients qui ont déjà présenté des effets indésirables rénaux alors qu'ils prenaient HEPSERA.

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

Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations de TRUVADA et de surveiller étroitement la fonction rénale chez tous les patients qui présentent une clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min (**cf. POSOLOGIE et ADMINISTRATION**). On ne dispose d'aucune donnée d'innocuité et d'efficacité sur les patients ayant un dysfonctionnement rénal qui ont reçu du TRUVADA conformément à ces directives. Par conséquent, les bienfaits potentiels du TRUVADA doivent être évalués en fonction du risque potentiel de toxicité rénale. TRUVADA ne doit pas être administré aux patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou qui nécessitent des traitements d'hémodialyse.

Populations particulières

Patient présentant une co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite B

Il est recommandé que tous les patients infectés par le VIH subissent un test pour établir la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avant d'entreprendre un traitement antirétroviral. TRUVADA n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le VHB et l'innocuité et l'efficacité du TRUVADA n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. On a observé une exacerbation aiguë de l'hépatite B chez certains patients co-infectés par le VHB et le VIH après l'arrêt du traitement par TRUVADA. Chez certains patients infectés par la VHB et traités par EMTRIVA, l'exacerbation de l'hépatite B était associée à une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. La fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH et le VHB doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement au TRUVADA. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B. Chez les patients souffrant d'une maladie du foie avancée ou d'une cirrhose, l'exacerbation post-traitement de l'hépatite peut mener à la décompensation hépatique. Par conséquent, chez ces patients, l'arrêt du traitement sans instaurer un autre traitement anti-hépatite B n'est pas recommandé.

Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réaction humaine, il est recommandé que les femmes enceintes ne prennent

du TRUVADA que si les bienfaits potentiels sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Emtricitabine : Aucune augmentation de l'incidence d'anomalies et de malformations fœtales n'a été constatée lors d'études sur la toxicité embryo-fœtale de l'emtricitabine à des niveaux d'exposition (ASC) environ 60 fois plus élevés chez les souris et environ 120 fois plus élevés chez les lapins que chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des études sur la reproduction effectuées sur des rats et des lapins à des doses allant respectivement jusqu'à 14 et à 19 fois la dose humaine (en fonction de la surface corporelle) n'ont indiqué aucun signe de trouble de la fertilité ou de dommage au fœtus causés par le ténofovir. Au cours d'une étude sur la toxicité péri- et postnatale chez les rats, on a observé un sous-poids corporel chez les jeunes, une survie réduite et un retard de la maturation sexuelle à des doses maternotoxiques de 450 à 600 mg/kg (environ 14 à 19 fois la dose humaine, en fonction de la surface corporelle).

Registre des grossesses sous antirétroviraux

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

Femmes allaitantes

Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission post-natale de la maladie. Des études sur des rats et des singes rhésus ont démontré que le ténofovir est sécrété dans le lait. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir est excrété dans le lait humain. Étant donné le risque de transmission du VIH et d'événements indésirables graves chez les nourrissons, **il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leurs nourrissons pendant le traitement au TRUVADA.**

Pédiatrie (patients âgés de 18 ans et moins)

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

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

TRUVADA : Quatre cent quarante-sept (447) patients infectés par le VIH-1 ont reçu une thérapie combinée qui comprenait de l'EMTRIVA ou du VIREAD en association avec des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou des inhibiteurs de protéase pendant 24 à 48 semaines dans le cadre d'études cliniques en cours.

Étude 934 - Effets indésirables imputables au traitement : L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de l'étude 934 au cours de laquelle 511 patients n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral ont reçu EMTRIVA + VIREAD administré en association avec l'éfavirenz (N=257) ou Combivir^{MD} (lamivudine/zidovudine) administré en association avec l'éfavirenz (N=254). Les effets indésirables qui ont été observés dans le cadre de cette étude étaient généralement comparables aux effets observés lors d'autres études effectuées sur des patients prétraités ou des patients qui n'ont jamais suivi de traitement.

Tableau 1. Sélection d'effets indésirables imputables au traitement (classes 2 à 4) rapportés chez 3 % et plus des patients dans tous les groupes de traitement lors de l'étude 934 (de 0 à 48 semaines)

	EMTRIVA+VIREAD+EFV	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	<1 %	5 %
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhées	7 %	4 %
Nausées	8 %	6 %
Vomissements	1 %	4 %
Troubles généraux et troubles du site d'administration		
Fatigue	7 %	6 %
Infections et infestations		
Sinusite	4 %	2 %
Infections des voies respiratoires supérieures	3 %	3 %
Rhino-pharyngite	3 %	1 %
Troubles du système nerveux		
Somnolence	3 %	2 %
Céphalées	5 %	4 %
Étourdissements	8 %	7 %
Troubles psychiatriques		
Dépression	4 %	7 %
Insomnie	4 %	5 %
Rêves anormaux	4 %	3 %
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés		
Eruption cutanée	5 %	4 %

Les patients ayant suivi le traitement durant les 144 semaines de l'étude 934 ont signalé des événements indésirables d'une nature et d'une gravité identiques à ceux des 48 premières semaines.

Pendant les 48 semaines, sept patients dans le groupe EMTRIVA + VIREAD et cinq patients dans le groupe lamivudine/zidovudine avaient subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC américains (Centres pour la prévention et le contrôle des maladies), soit respectivement dix et six patients, au cours des 144 semaines. L'innocuité rénale, telle qu'évaluée en fonction d'anomalies biochimiques, était semblable dans les deux groupes et aucun patient n'a interrompu le traitement par le médicament de l'étude en raison d'effets indésirables rénaux. Aux semaines 48 et 144, la masse adipeuse totale des membres (telle que mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie) était significativement moins élevée dans un sous-groupe de patients du groupe lamivudine/zidovudine par rapport au sous-groupe ténofovir/emtricitabine (voir tableau 2).

Tableau 2. Étude 934 - Masse adipeuse totale des membres aux semaines 48 et 144 (absorptiométrie à rayons X en double énergie)

	EMTRIVA + VIREAD + EFV	AZT/3TC + EFV
Semaine 48¹	N=51	N=49
Masse adipeuse totale des membres (kg) (moyenne ± écart type (ET))	8,9 ± 5,4	6,9 ± 3,9
Semaine 144²	N=145	N=124
Masse adipeuse totale (kg) (Moyenne ± écart type E.T.)	9,2 ± 5,4	6,5 ± 4,3

¹P=0,03 pour la comparaison entre les groupes

²P<0,001 pour la comparaison entre les groupes

Anomalies biochimiques : Les anomalies biochimiques observées dans le cadre de cette étude étaient généralement semblables aux anomalies biochimiques observées dans le cadre d'autres études.

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

	EMTRIVA+VIREAD+EFV	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
Toute anomalie biochimique de classe 3 et plus	25 %	22 %
Cholestérol à jeun (>240 mg/dL)	15 %	17 %

Créatine kinase (H : > 990 L/S) (F : > 845 L/S)	7 %	6 %
Amylase sérique (>175 L/S)	7 %	3 %
Phosphatase alcaline (>550 L/S)	1 %	0 %
AST (H : >180 L/S) (F : >170 L/S)	3 %	2 %
ALT (H : >215 L/S) (F : >170 L/S)	2 %	2 %
Hémoglobine (< 8,0 mg/dL)	0 %	3 %
Hyperglycémie (> 250 mg/dL)	1 %	1 %
Hématurie (>75 RBC/HPF)	2 %	2 %
Neutrophiles (>750/mm ³)	3 %	4 %
Triglycérides à jeun (>750 mg/dL)	4 %	2 %

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

En plus des réactions indésirables décrites ci-dessus pour l'Étude 934, on a observé d'autres réactions indésirables chez au moins 3 à 5 % des patients recevant EMTRIVA ou VIREAD en association avec d'autres agents antirétroviraux lors d'essais cliniques, notamment : anorexie, anxiété, arthralgie, asthénie, toux accrue, troubles dépressifs, dyspepsie, fièvre, flatulence, myalgie, douleur, douleurs abdominales, douleur dorsale, douleurs thoraciques, paresthésie, neuropathie périphérique (incluant la névrite et la neuropathie périphérique), pneumonie, rhinite et éruptions cutanées (incluant éruptions cutanées, prurit, éruption maculopapuleuse, urticaire, éruption césicobulleuse, éruption pustuleuse et réaction allergique), transpiration et perte de poids.

Des changements de la coloration de la peau ont été signalés plus souvent chez les patients recevant EMTRIVA. Les changements de la coloration de la peau, qui se manifestent par une hyperpigmentation des paumes et / ou de la plante des pieds, sont généralement légers, asymptomatiques et peu importants sur le plan clinique. Le mécanisme est inconnu.

En plus des anomalies biochimiques de classes 3 et 4 décrites ci-dessus pour l'étude 934, des élévations des concentrations de bilirubine (>2,5 x LNS), d'amylase pancréatique (>2,0 x LSN), de glucose sérique (<40 ou >250 mg/dL), de lipase sérique (>2,0 x LSN) et de glucose urinaire (≥3+) sont survenues chez 3 % des patients traités par EMTRIVA ou VIREAD en association avec d'autres agents antirétroviraux lors d'essais cliniques.

Pour obtenir plus d'information, veuillez consulter les monographies de produits de EMTRIVA et VIREAD.

Lors de l'étude 903 qui s'est déroulée sur 144 semaines, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire et de la hanche par rapport aux valeurs de référence a été observée dans les deux groupes de l'étude. À la semaine 144, on a constaté un pourcentage moyen de la diminution de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire significativement plus élevé chez les patients dans le groupe recevant du VIREAD par rapport aux patients dans le groupe recevant de la stavudine (cf. Tableau 4). Dans les deux groupes de traitement, la plus grande partie de la réduction de la DMO est survenue au cours des 24 à 48 premières semaines de l'étude et cette diminution s'est maintenue jusqu'à la semaine 144. Vingt-huit pour cent (28 %) des patients traités au VIREAD (par rapport à 21 % des patients traités à la stavudine) ont perdu un minimum de 5 % de la DMO de la colonne et 7 % de la DMO de la hanche. Des fractures cliniquement pertinentes (excluant les doigts et les orteils) ont été signalées chez quatre patients du groupe du VIREAD et six patients du groupe de la stavudine. De plus, des augmentations importantes des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ostéocalcine sérique, tétlopeptide C sérique et tétlopeptide N urinaire) ont été constatées dans le groupe traité au VIREAD par rapport au groupe traité à la stavudine, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. Les taux sériques d'hormones parathyroïdiennes et de vitamine D 1,25 étaient également plus élevés chez le groupe du VIREAD. À l'exception de la phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ces changements ont produit des valeurs qui se sont maintenues à l'intérieur de la plage de valeurs de référence. On ignore les effets des changements liés au VIREAD en matière de DMO et de marqueurs biochimiques sur la santé des os à long terme et le risque de fractures futures.

Tableau 4. Modifications de la densité minérale osseuse observées lors de l'étude 903

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

Pharmacovigilance

EMTRIVA : Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'une surveillance post-commercialisation sans égard à la causalité. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Thrombocytopénie

Troubles gastrointestinaux : Pancréatite

<i>Troubles généraux et troubles du site d'administration :</i>	Pyrexie
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels :</i>	Acidose lactique

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

<i>Troubles du système immunitaire :</i>	Réaction allergique (y compris l'œdème de Quincke)
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels :</i>	Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	Dyspnée
<i>Troubles gastrointestinaux :</i>	Pancréatite, augmentation de l'amylase, douleurs abdominales
<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	Stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes du foie (communément AST, ALT, GGT),
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :</i>	Eruption cutanée
<i>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :</i>	Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifeste par des douleurs aux os et contribuant rarement aux fractures), faiblesse musculaire, myopathie
<i>Troubles rénaux et urinaires :</i>	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale, néphrite interstitielle (y compris des cas graves), diabète insipide néphrogénique, élévation de la créatinine, protéinurie, polyurie.
<i>Troubles généraux et troubles du site d'administration</i>	Asthénie

Les effets indésirables suivants, énumérés dans les titres des systèmes et appareils de l'organisme ci-dessus, semblent parfois concomitants avec la tubulopathie rénale proximale :

la rhabdomyolyse, l'ostéomalacie (se manifeste par des douleurs aux os et contribuant rarement aux fractures), l'hypokaliémie, la faiblesse musculaire, la myopathie, l'hypophosphatémie.

Trois cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients suivant un traitement concomitant par AINS, dont on ne peut exclure un lien avec le VIREAD. Ces événements sont survenus principalement chez des patients complexes sur le plan médical et atteints d'affections sous-jacentes qui compliquent l'interprétation.

VIREAD et EMTRIVA : Chez les patients infectés par le VIH et présentant une grave déficience immunitaire au début du traitement antirétroviral, il arrive que la réaction inflammatoire aux agents pathogènes (actifs ou inactifs) augmente (**cf. MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des signes cliniques et de laboratoire d'exacerbations de l'hépatite se sont manifestés après l'arrêt du traitement (**cf. MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses graves

- **L'administration d'atazanavir et de lopinavir/ritonavir augmente les concentrations de fumarate de ténofovir disoproxil, ce qui peut entraîner des réactions indésirables associées au ténofovir (cf. MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS)**
- **Le fumarate de ténofovir disoproxil réduit les concentrations d'atazanavir. Il faut administrer l'atazanavir avec du ritonavir (voir ci-dessous)**
- **Le fumarate de ténofovir disoproxil augmente les concentrations de didanosine (ddI). La dose de didanosine (ddI) peut être réduite, mais il faut user de prudence et surveiller la réponse clinique, ainsi que toute réaction indésirable associée à la didanosine (voir ci-dessous)**

TRUVADA : Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le TRUVADA en comprimés.

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'emtricitabine et du ténofovir n'était pas affectée lorsque l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil étaient administrés ensemble comparativement à l'administration de ces agents seuls.

Les résultats in vitro et cliniques obtenus lors d'études pharmacocinétiques sur les interactions médicament-médicament ont démontré que le risque d'interactions médiées par le CY450 entre l'emtricitabine et le ténofovir et d'autres médicaments est faible.

L'élimination de l'emtricitabine et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Aucune interaction médicament-médicament causée par la compétition pour l'excrétion par voie rénale n'a été observée. Comme l'élimination de l'emtricitabine et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale, la co-administration de TRUVADA et de médicaments qui réduisent la fonction rénale ou font concurrence à la sécrétion tubulaire active peut mener à une augmentation des concentrations sériques de l'emtricitabine, du ténofovir ou d'autres médicaments éliminés par voie rénale. Quelques exemples comprennent, entre autres, le cidofovir, l'acyclovir, le valacyclovir, le ganciclovir et le valganciclovir.

TRUVADA ne doit pas être administré avec HEPSERA (adéfovir dipivoxil).

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre l'emtricitabine et le famciclovir, l'indinavir, la zidovudine, la stavudine et le fumarate de ténofovir disoproxil (cf. Tableaux 5 et 6). De plus, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre le fumarate de ténofovir disoproxil et l'abacavir, l'émfavirenz, l'emtricitabine, l'entécavir, l'indinavir, la lamivudine, la méthadone, le nelfinavir, les contraceptifs oraux, la ribavirine, le saquinavir/ritonavir et le tacrolimus lors d'études menées auprès de volontaires en santé (cf. Tableaux 7 et 8).

Atazanavir et lopinavir/ritonavir

Il a été démontré que l'atazanavir et le lopinavir/ritonavir augmentent les concentrations de ténofovir (cf. Tableau 7). Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient potentialiser des événements indésirables associés au ténofovir, y compris des troubles rénaux. Les patients recevant de l'atazanavir, du lopinavir/ritonavir et du TRUVADA doivent faire l'objet d'une surveillance attentive relativement aux effets indésirables associés au TRUVADA.

Le ténofovir diminue les concentrations d'atazanavir (cf. Tableau 8). Bien que les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité soient limitées, il est recommandé d'éviter d'administrer l'atazanavir, sans ritonavir, en association avec le TRUVADA. Le traitement recommandé est de 300 mg d'atazanavir avec 100 mg de ritonavir, lorsqu'il est utilisé en association avec le TRUVADA (tous administrés en une dose quotidienne unique prise avec de la nourriture).

Tableau 5. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine en présence du médicament coadministré¹

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	Posologie de l'emtricitabine (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine ² (IC de 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Ténofovir DF	300 une fois par jour x 7 jours	200 une fois par jour x 7 jours	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 à ↑ 29)
Zidovudine	300 deux fois par jour x 7 jours	200 une fois par jour x 7 jours	27	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800 × 1	200 × 1	12	⇔	⇔	SO
Famciclovir	500 × 1	200 × 1	12	⇔	⇔	SO
Stavudine	40 × 1	200 × 1	6	⇔	⇔	SO

1. Toutes les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées sur des volontaires en santé.
2. Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Aucun effet = ⇔ ; S.O. = Sans objet

Tableau 6. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré en présence de l'emtricitabine¹

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	Posologie de l'emtricitabine (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ² (IC de 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Ténofovir DF	300 une fois par jour x 7 jours	200 une fois par jour x 7 jours	17	⇔	⇔	⇔
Zidovudine	300 deux fois par jour x 7 jours	200 une fois par jour x 7 jours	27	↑ 17 (↑ 0 à ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 à ↑ 20)	⇔
Indinavir	800 × 1	200 × 1	12	⇔	⇔	SO
Famciclovir	500 × 1	200 × 1	12	⇔	⇔	SO
Stavudine	40 × 1	200 × 1	6	⇔	⇔	SO

1. Toutes les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées sur des volontaires en santé.
2. Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Aucun effet = ⇔ ; S.O. = Sans objet

Tableau 7. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir¹ en présence du médicament coadministré

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ² (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Abacavir	300, une fois	8	↔	↔	NC
Atazanavir ³	400 une fois par jour x 14 jours	33	↑ 14 (↑ 8 à ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 à ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 à ↑ 30)
Didanosine (enrobage gastrorésistant)	400, une fois	25	↔	↔	↔
Didanosine (tamponnée)	250 ou 400 une fois par jour x 7 jours	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 une fois par jour x 14 jours	29	↔	↔	↔
Emtricitabine	200 une fois par jour x 7 jours	17	↔	↔	↔
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	↔	↔	↔
Indinavir	800 trois fois par jour x 7 jours	13	↑ 14 (↓ 3 à ↑ 33)	↔	↔
Lamivudine	150 deux fois par jour x 7 jours	15	↔	↔	↔
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 deux fois par jour x 14 jours	24	↔	↑ 32 (↑ 26 à ↑ 38)	↑ 51 (↑ 32 à ↑ 66)
Nelfinavir	1 250 deux fois par jour x 14 jours	29	↔	↔	↔
Saquinavir/Ritonavir	1 000/100 deux fois par jour x 14 jours	35	↔	↔	↑ 23 (↑ 16 à ↑ 30)
Tacrolimus	0,05 mg/kg deux fois par jour x 7 jours	21	↑ 13 (↑ 1 à ↑ 27)	↔	↔

1. Les patients ont reçu 300 mg de VIREAD une fois par jour.
2. Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Aucun effet = ↔ ; NC = non calculé.
3. Renseignements de prescription pour le REYATAZ^{MD} (Bristol-Myers Squibb).

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré en présence du ténofovir

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ¹ (IC de 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Abacavir	300, une fois	8	↑ 12 (↓ 1 à ↑ 26)	↔	SO
Atazanavir ²	400 une fois par jour x 14 jours	34	↓ 21 (↓ 27 à ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 à ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 à ↓ 32)
Atazanavir ²	Atazanavir/ritonavir 300/100 une fois par jour x 42 jours	10	↓ 28 (↓ 50 à ↑ 5)	↓ 25 ³ (↓ 42 à ↓ 3)	↓ 23 ³ (↓ 46 à ↑ 10)
Efavirenz	600 une fois par jour x 14 jours	30	↔	↔	↔
Emtricitabine	200 une fois par jour x 7 jours	17	↔	↔	↔
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	↔	↑ 13 (↑ 11 à ↑ 15)	↔
Indinavir	800 trois fois par jour x 7 jours	12	↓ 11 (↓ 30 à ↑ 12)	↔	↔
Lamivudine	150 deux fois par jour x 7 jours	15	↓ 24 (↓ 34 à ↓ 12)	↔	↔
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 deux fois par jour x 14 jours	24	↔	↔	↔
Méthadone ⁴	40 à 110 une fois par jour x 14 jours	13	↔	↔	↔
Métabolite M8 du nelfinavir	1 250 deux fois par jour x 14 jours	29	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Contraceptifs oraux ⁶	Éthinylestradiol/ Norgestimate (Ortho- Tricyclen [®]) Une fois par jour x 7 jours	20	↔	↔	↔
Ribavirine	600, une fois	22	↔	↔	SO

Saquinavir	1 000/100 deux fois par jour × 14 jours	32	↑ 22 (↑ 6 à ↑ 41)	↑ 29 ⁷ (↑ 12 à ↑ 48)	↑ 47 ⁷ (↑ 23 à ↑ 76)
Ritonavir			↔	↔	↑ 23 (↑ 3 à ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg deux fois par jour × 7 jours	21	↔	↔	↔

1. Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Aucun effet = ↔ ; SO = Sans objet.
2. Renseignements de prescription pour le Reyataz^{MD} (Bristol-Myers Squibb).
3. Chez les patients infectés par le VIH, l'ajout de ténofovir DF à de l'atazanavir 300 mg et du ritonavir 100 mg a donné des valeurs d'aire sous la courbe (ASC) et de C_{min} d'atazanavir qui étaient de 2, 3 et 4 fois plus élevées que les valeurs observées lorsque de l'atazanavir 400 mg était administré seul.
4. Les taux d'exposition à la R-méthadone (active), à la S-méthadone et à la méthadone totale étaient équivalents lorsque administrés avec ou sans VIREAD.
5. Les patients individuels ont conservé leur posologie de méthadone stable. Aucune modification pharmacodynamique (toxicité opiacée ou signes ou symptômes de sevrage) n'a été rapportée.
6. Les taux d'exposition à l'éthinylestradiol et au 17-déacétyl norgestimate (métabolite pharmacologiquement actif) étaient équivalents lorsque administrés avec ou sans VIREAD.
7. On ne s'attend pas à ce que les augmentations de l'ASC et de la C_{min} aient une importance clinique; par conséquent il n'est pas nécessaire d'adapter la dose lors d'une administration conjointe de ténofovir DF et de ritonavir associés au saquinavir.

Didanosine

Des études pharmacocinétiques ont démontré que la coadministration de la didanosine et du ténofovir DF entraîne une élévation de 40-60% de la C_{max} et de l'ASC de la didanosine (voir le Tableau 9). Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques de la didanosine en présence du ténofovir. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. **Des augmentations des concentrations de didanosine pourraient potentialiser des événements indésirables associés à celle-ci, y compris la pancréatite, l'acidose lactique et la neuropathie.** De plus, une suppression de la numération lymphocytaire CD4 a été observée chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec de la didanosine à une dose de 400 mg par jour.

On recommande d'utiliser une dose réduite de Videx EC^{MD} (ddI-EC) lorsque coadministré avec du TRUVADA. Dans le cas d'une coadministration avec du TRUVADA, la monographie de produit du Videx EC^{MD} recommande l'utilisation d'une dose réduite de ddI-EC de 250 mg chez les adultes infectés par le HIV dont le poids est égal ou supérieur à 60 kg et dont la clairance de la créatinine est égale ou supérieure à 60 mL/min. Dans le cas des patients pesant moins de 60 kg dont la clairance de la créatinine est égale ou supérieure à 60 mL/min, la dose recommandée de ddI-EC est de 200 mg. On ne dispose d'aucune donnée sur l'ajustement de la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min ou pour la formulation de didanosine en comprimé tamponné (Videx^{MD}).

On doit user de prudence lors de la coadministration d'une dose réduite de didanosine en association avec du ténofovir et un INNTI chez les patients n'ayant jamais suivi de traitement qui présentent des charges virales élevées au départ, car un tel emploi a été associé à des signalements de taux élevé d'échec virologique et d'émergence de résistance à un stade

précoce. Il faut surveiller étroitement la réponse clinique, ainsi que toute réaction indésirable associée à la didanosine chez tous les patients qui reçoivent du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine en concomitance.

Tableau 9. Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques de la didanosine en présence de ténofovir

Posologie de la didanosine ¹ (mg) Mode d'administration ²	Mode d'administration du ténofovir ²	N	% de différence (IC de 90 %) par rapport à la didanosine 400 mg seul, à jeun ³	
			C _{max}	ASC
Comprimés tamponnés				
400 une fois par jour ⁴ x 7 jours	À jeun une heure après la didanosine	14	↑ 28 (↑ 11 à ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 à ↑ 59)
Capsules à enveloppe gastrorésistante				
400 une fois, à jeun	Pendant un repas, deux heures après la didanosine	26	↑ 48 (↑ 25 à ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 à ↑ 67)
400 une fois, pendant un repas	En même temps que la didanosine	26	↑ 64 (↑ 41 à ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 à ↑ 79)
250 une fois, à jeun	Pendant un repas, deux heures après la didanosine	28	↓ 10 (↓ 22 à ↑ 3)	↔
250 une fois, à jeun	En même temps que la didanosine	28	↔	↑ 14 (0 à ↑ 31)
250 une fois, pendant un repas	En même temps que la didanosine	28	↓ 29 (↓ 39 à ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 à ↑ 2)

1. Voir les PRÉCAUTIONS concernant l'emploi de la didanosine avec le VIREAD.
2. Administration avec un repas léger (environ 373 kcal, 20 % de lipides).
3. Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Aucune différence = ↔.
4. Comprend quatre patients pesant moins de 60 kg qui ont reçu 250 mg de didanosine.

Interactions médicament-aliment

Les interactions du TRUVADA avec les aliments n'ont pas été établies. (cf. **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets de la consommation de nourriture sur l'absorption orale**).

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

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

Interactions médicament-essai en laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose de TRUVADA est d'un comprimé (comprenant 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) administré par voie orale une fois par jour, pendant ou en dehors des repas.

Adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale

Des expositions médicamenteuses beaucoup plus importantes se sont produites lorsque de l'EMTRIVA ou du VIREAD était administré à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (**cf. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, insuffisance rénale**). Par conséquent, l'intervalle entre les administrations du TRUVADA doit être ajusté chez les patients dont la clairance initiale de la créatinine est de 30 à 49 mL/min selon les recommandations inscrites dans le tableau 10. Ces recommandations concernant l'adaptation des intervalles entre les administrations sont basées sur des données pharmacocinétiques à dose unique chez des sujets non infectés par le VIH en présence de divers degrés d'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une hémodialyse. L'innocuité et l'efficacité de ces recommandations concernant l'ajustement de l'intervalle entre les administrations n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave. Toutefois, la réponse clinique au traitement ainsi que la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients. Une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée et du phosphore sérique doit être effectuée chez les patients à risque d'être atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min). (**cf. MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**)

Tableau 10. Ajustement de l'intervalle entre les doses chez les patients dont le taux de clairance de la créatinine a été modifié

	Creatinine Clearance (mL/min) ¹ / Clairance de la créatinine (mL/min) ¹		
	≥50	30–49	<Moins de 30 (y compris les patients nécessitant des traitements d'hémodialyse)
Intervalle recommandé entre les administrations	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures	Ne pas administrer de TRUVADA.

1. Calculé à l'aide du poids corporel idéal (poids maigre).

Omission de dose

Si un patient oublie de prendre une dose au moment prévu, mais qu'il se souvient de cette dose le même jour, il doit prendre la dose oubliée immédiatement. Le patient ne doit pas prendre plus d'une dose de TRUVADA par jour ou deux doses de TRUVADA en même temps.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoisons de votre région.

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement de soutien standard doit être administré, au besoin.

Emtricitabine : On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses d'EMTRIVA supérieures à la dose thérapeutique. Lors d'une étude de pharmacologie clinique, onze patients ont reçu des doses uniques de 1 200 mg d'emtricitabine. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

Les traitements d'hémodialyse éliminent environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures qui commence moins de 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine (débit sanguin de 400 mL/min et débit de 600 mL/min de dialysat). Toutefois, un seul traitement n'affecte pas de manière importante la C_{max} ou l'ASC de l'emtricitabine. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Emtricitabine : L'emtricitabine, un analogue nucléosidique synthétique de la cytosine, est phosphorylée par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse (RT) du VIH-1 en faisant compétition au substrat de la désoxycytidine-5'-triphosphate naturelle et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant, ce qui cause la terminaison de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des polymérase α , β et ϵ de l'ADN des mammifères et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue du diester phosphonate nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former du diphosphate de ténofovir. Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH1 (RT) en faisant compétition au substrat de la désoxyadénosine-5'-triphosphate naturelle et, après incorporation dans l'ADN, par terminaison de la chaîne d'ADN. Le diphosphate de ténofovir est un faible inhibiteur des polymérase α et β de l'ADN des mammifères et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

Pharmacodynamie

Activité antivirale in vitro :

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : Des effets antiviraux synergiques ont été observés dans le cadre d'études combinées évaluant l'activité antivirale in vitro de l'emtricitabine associée au ténofovir.

Emtricitabine : L'activité antivirale in vitro de l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur des cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de CI_{50} (concentration inhibitrice à 50 %) de l'emtricitabine étaient comprises dans l'intervalle de 0,0013 à 0,64 μ M (0,0003 à 0,158 μ g/mL). Des effets d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant l'emtricitabine à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz et névirapine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. L'emtricitabine présentait une activité antivirale in vitro contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH (les valeurs de CI_{50} (concentration inhibitrice à 50 %) allaient de 0,007 à 0,075 μ M) et présentait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de CI_{50} allaient de 0,007 à 1,5 μ M).

Fumarate de ténofovir disoproxil : L'activité antivirale in vitro du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des cellules mononucléées du

sang périphérique. Les valeurs de CI_{50} du ténofovir étaient comprises dans l'intervalle de 0,04 à 8,5 μ M. Des effets qui vont d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant le ténofovir à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz et névirapine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. Le ténofovir présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (les valeurs de CI_{50} s'évaluaient de 0,5 à 2,2 μ M).

Activité antivirale in vivo :

Les effets antiviraux de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil ont été évalués en fonction de la réduction de la charge virale de VIH-1 et de la relation avec le dosage au cours d'études cliniques de phase 1 effectuées sur des patients infectés par le VIH-1 qui n'ont jamais suivi de traitement et des patients prétraités.

Emtricitabine : L'activité in vivo de l'emtricitabine a été évaluée lors de deux essais cliniques au cours desquels 101 patients ont reçu de 25 à 400 mg par jour d'EMTRIVA en monothérapie pendant 10 à 14 jours. On a constaté un effet antiviral lié à la dose, avec une baisse médiane par rapport à la concentration plasmatique initiale de l'ARN du VIH de 1,3 \log_{10} à une dose de 25 mg une fois par jour et de 1,7 \log_{10} à 1,9 \log_{10} à une dose de 200 mg une fois par jour ou deux fois par jour.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Les effets antiviraux du fumarate de ténofovir disoproxil administré en monothérapie ont été évalués en fonction de la réduction de la charge virale de VIH-1 et de la relation avec le dosage au cours d'études cliniques de phase 1 effectuées sur des patients infectés par le VIH-1 qui n'ont jamais suivi de traitement et des patients prétraités. Des doses de fumarate de ténofovir disoproxil allant de 75 mg à 600 mg administrées une fois par jour ont produit des diminutions statistiquement significatives des concentrations plasmatiques d'ARN du VIH-1 par rapport au placebo. On a constaté une baisse médiane de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 de 1,22 \log_{10} copies/mL dans une population mixte qui comprenait des patients n'ayant jamais suivi de traitement et des patients prétraités qui ont reçu pendant 28 jours une dose quotidienne répétée de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (étude GS-97-901).

Pharmacocinétique

TRUVADA : Un comprimé de TRUVADA était bioéquivalent à une capsule d'EMTRIVA (200 mg) plus un comprimé de VIREAD (300 mg) après administration d'une dose unique à des sujets sains et à jeun (N = 39).

Emtricitabine : Le tableau 11 résume les propriétés pharmacocinétiques de l'emtricitabine. L'emtricitabine est absorbé de manière rapide et importante après administration orale de EMTRIVA et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration. La liaison in vitro de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 4 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle de 0,02 à 200 μ g/mL. Après l'administration d'emtricitabine radiomarquée, environ 86 % de la

dose est récupérée dans les urines et 13 % est récupérée sous forme de métabolites. Les métabolites de l'emtricitabine comprennent des 3'-sulfoxyde diastéréomères et leur acide glucuronique conjugué. L'élimination de l'emtricitabine s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'EMTRIVA, la demi-vie plasmatique de l'emtricitabine est d'environ dix heures.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le tableau 11 résume les propriétés pharmacocinétiques du fumarate de ténofovir disoproxil. Après administration par voie orale de VIREAD, les concentrations sériques maximales du ténofovir sont atteintes en $1,0 \pm 0,4$ heures. La liaison in vitro du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle de 0,01 à 25 µg/mL. Environ 70 à 80 % de la dose intraveineuse de ténofovir est récupérée inchangée dans les urines. L'élimination du ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de VIREAD, la demi-vie d'élimination terminale du ténofovir est d'environ 17 heures.

Tableau 11. Paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir administrés en une dose unique chez l'adulte

	Emtricitabine	Ténofovir
Biodisponibilité par voie orale, à jeun ² (%)	92 (83,1–106,4)	25 (NC–45,0) ¹
Demi-vie d'élimination plasmatique terminale ² (hre)	10 (7,4–18,0)	17 (12,0–25,7)
C_{\max} ³ (µg/mL)	$1,8 \pm 0,72^4$	$0,30 \pm 0,09$
ASC ³ (µg·h/mL)	$10,0 \pm 3,12^4$	$2,29 \pm 0,69$
CL/F ³ (mL/min)	302 ± 94	$1\ 043 \pm 115$
CL _{rénale} ³ (mL/min)	213 ± 89	243 ± 33

1. NC = non calculé.
2. Médian (intervalle)
3. Moyenne ± écart type (SD).
4. Données présentées en tant que valeurs à l'état d'équilibre.

Effets de la consommation de nourriture sur l'absorption orale

TRUVADA peut être pris au cours ou en dehors des repas. L'administration de TRUVADA à la suite d'un repas riche en lipides (748 kcal, 49 grammes de gras) ou d'un repas léger (373 kcal, 8 grammes de gras) a retardé le temps d'établissement de la C_{\max} du ténofovir d'environ 0,75 heure. Les augmentations moyennes de la C_{\max} et de l'ASC du ténofovir ont été d'environ 35 % et 15 % respectivement lorsqu'il était pris avec un repas riche en lipides ou un repas léger, comparativement à la prise à jeun. Au cours d'études d'innocuité et d'efficacité précédentes, VIREAD (ténofovir) était pris au moment d'un repas. L'exposition systémique à l'emtricitabine (ASC et C_{\max}) est demeurée inchangée lorsque le TRUVADA était pris avec un repas riche en lipides ou un repas léger.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie et gériatrie

La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir n'a pas été entièrement évaluée chez l'enfant (âgé de 18 ans et moins) ou les personnes âgées (âgés de 65 ans et plus).

Groupes ethniques

Emtricitabine : Aucune différence pharmacocinétique reliée à l'origine ethnique n'a été identifiée à la suite de l'administration d'EMTRIVA.

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

Sexe

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir est comparable chez les hommes et les femmes.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du ténofovir après l'administration d'une dose unique de 300 mg de VIREAD a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH qui présentent une insuffisance hépatique modérée à grave. Aucune modification importante de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux sujets sains. La pharmacocinétique du TRUVADA ou de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, il n'a pas été démontré que l'emtricitabine est métabolisée de manière importante par les enzymes du foie, ce qui fait qu'une insuffisance hépatique aura probablement un impact limité.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (**cf. MISES EN GARDE, Néphrotoxicité**). La C_{\max} et l' $ASC_{0-\infty}$ de l'emtricitabine et du ténofovir ont été augmentées chez les patients qui présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min. Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations de TRUVADA chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 30 à 49 mL/min. TRUVADA ne doit pas être administré aux patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min ou aux patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) qui nécessitent une dialyse (**cf. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à une température de 15 à 30 °C (59 à 86 °F).

- Tenir le contenant bien fermé
- Distribuer uniquement dans le contenant original
- Ne pas utiliser si la fermeture hermétique du flacon est brisée ou absente.

CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

TRUVADA est disponible en comprimés. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (sans gluten). Les comprimés sont recouverts d'une pellicule de couleur bleue (Opadry II Y-30-10701) qui comprend les composants suivants : carmin d'indigo, laque d'aluminium, hydroxypropylméthyl cellulose 2910, lactose monohydraté, dioxyde de titane et triacétate de glycéryle. Les comprimés sont en forme de capsule, sont recouverts d'une pellicule de couleur bleue et portent les inscriptions « GILEAD » sur une face, et « 701 » sur l'autre face. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (récipient ou sachet contenant du gel de silice) et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Les comprimés de TRUVADA contiennent une association en doses fixes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. EMTRIVA (le nom commercial de l'emtricitabine) est un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil (VIREAD, également appelé « ténofovir DF ») est converti in vivo en ténofovir, un analogue du phosphonate nucléotidique (nucléotide) acyclique du 5'-monophosphate de l'adénosine. L'emtricitabine et le ténofovir présentent une activité inhibitrice contre la transcriptase inverse du VIH-1.

Les comprimés de TRUVADA sont conçus pour une administration orale. Chaque comprimé recouvert d'une pellicule contient les ingrédients actifs suivants : 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (sans gluten). Les comprimés sont recouverts d'une pellicule de couleur bleue (Opadry II Y-30-10701) qui comprend les composants suivants : carmin d'indigo, laque d'aluminium, hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane et triacétate de glycéryle.

Substance pharmaceutique

Emtricitabine :

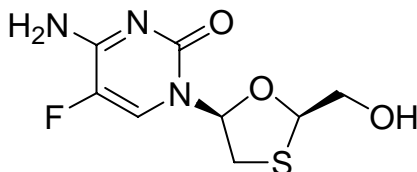
Nom commun : emtricitabine (USAN)

Nom chimique : 5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

Formule empirique : C₈H₁₀FN₃O₃S

Poids moléculaire : 247,24

Formule développée :



L'emtricitabine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé avec une solubilité d'environ 112 mg/mL dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de partage (log P) de l'emtricitabine est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

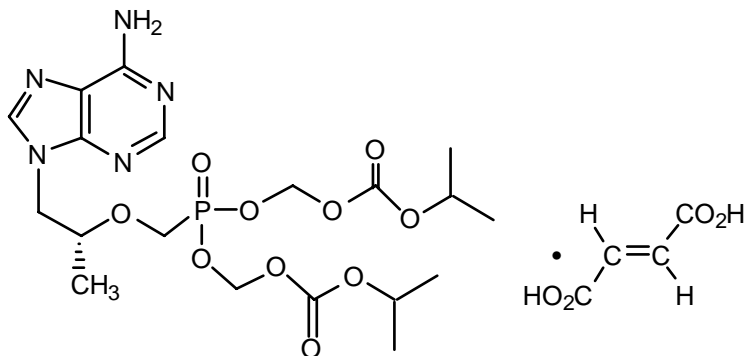
Nom commun : fumarate de ténofovir disoproxil (USAN)

Nom chimique : 9-[(R)-2-[bis[[isopropoxycarbonyloxy]méthoxy]phosphinyl]-méthoxy]propyl]adénine fumarate (1:1)

Formule empirique : C₁₉H₃₀N₅O₁₀P • C₄H₄O₄

Poids moléculaire : 635,52

Formule développée :



Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé avec une solubilité d'environ 13,4 mg/mL dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de partage (log P) du ténofovir disoproxil est de 1,25 et le pKa est de 3,75.

ESSAIS CLINIQUES

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

Description des études cliniques

Pour obtenir des renseignements au sujet d'études d'innocuité et d'efficacité sur l'EMTRIVA ou le VIREAD en association avec d'autres agents antirétroviraux, veuillez consulter également la monographie de ces produits.

L'étude clinique 934 soutient l'utilisation de comprimés de TRUVADA pour le traitement de l'infection par VIH-1. Des données complémentaires soutenant l'utilisation du TRUVADA sont dérivées de l'étude 903 (au cours de laquelle la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil étaient utilisés en association chez des adultes n'ayant jamais suivi de traitement) et l'étude clinique 303, au cours de laquelle EMTRIVA et la lamivudine ont produit des profils d'efficacité, d'innocuité et de résistance semblables dans le cadre de polychimiothérapies (cf. Tableaux 16 et 17).

Tableau 12. Étude 934 : EMTRIVA + VIREAD + éfavirenz comparé à lamivudine/zidovudine + éfavirenz

Numéro d'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (N=511)	Âge moyen	Sexe
GS-01-934	Étude randomisée, ouverte, en parallèle, multicentrique et contrôlée activement Bras 1 : emtricitabine + ténofovir DF + éfavirenz Bras 2 : lamivudine/zidovudine + éfavirenz	Bras 1¹ : 600 mg d'éfavirenz par voie orale, une fois par jour, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir DF, une fois par jour Bras 2 : 600 mg d'éfavirenz par voie orale, une fois par jour, et Combivir (lamivudine/zidovudine) 150/300 mg, deux fois par jour 144 semaines	Patients n'ayant jamais suivi de traitement (ARN du VIH-1 > 10 000 copies/mL) (N=511)	Moyenne d'âge : 38 ans (18–80)	Hommes : 86 % Femmes : 14 %

¹De la 96^e à la 144^e de l'étude, les patients prenaient TRUVADA avec de l'éfavirenz au lieu de l'emtricitabine + VIREAD

L'étude 934 était une étude randomisée, ouverte, contrôlée activement et multicentrique se déroulant sur une période de 144 semaines et ayant pour but de comparer l'EMTRIVA + VIREAD en association avec de l'éfavirenz par rapport à un traitement par lamivudine/zidovudine en association avec de l'éfavirenz chez 511 patients qui n'avaient jamais suivi de traitement antirétroviral. Entre la 96^e et la 144^e de l'étude, les patients randomisés à EMTRIVA + VIREAD prenaient TRUVADA avec de l'éfavirenz au lieu de EMTRIVA + VIREAD. Les patients avaient un âge moyen de 38 ans (de 18 à 80 ans); parmi eux, 86 % étaient de sexe masculin, 59 % étaient de race blanche et 23 % étaient d'origine afro-américaine. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 245 cellules/mm³ (de 2 à 1 191) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 5,01 log₁₀ copies/mL (de 3,56 à 6,54). Les patients ont été stratifiés par la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥200 cellules/mm³); 41 % présentaient une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/mm³ et 51 % des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL.

EMTRIVA :

Tableau 13. Étude 303 : EMTRIVA (une fois par jour) + traitement de base stable (TBS) par rapport à la lamivudine (deux fois par jour) + TBS

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (N = 440)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
FTC-303	<p>Etude croisée randomisée (2:1), contrôlée contre placebo, ouverte.</p> <p>Bras 1 : emtricitabine + (d4T ou ZDV + IP ou INNTI)</p> <p>Bras 2 : lamivudine + (d4T ou ZDV + IP ou INNTI)</p>	<p>Bras 1 : Capsules de 200 mg d'emtricitabine par voie orale, une fois par jour + (d4T ou ZDV + IP ou INNTI) pendant 48 semaines</p> <p>Bras 2 : Comprimés de 150 mg de lamivudine par voie orale, deux fois par jour + (d4T ou ZDV + IP ou INNTI) pendant 48 semaines</p>	<p>Patients prétraités et stables (ARN du VIH-1 < 400 copies/mL) (N = 440)</p>	<p>42 ans (22–80)</p>	<p>Hommes : 86 %</p> <p>Femmes : 14 %</p>

L'étude 303 était une étude ouverte, multicentrique et contrôlée activement sur une période de 48 semaines, ayant pour but de comparer l'EMTRIVA (200 mg une fois par jour) à la lamivudine, en association avec la stavudine ou la zidovudine et un inhibiteur de la protéase ou un INNTI chez 440 patients qui recevaient un traitement antirétroviral triple comprenant de la lamivudine pendant au moins 12 semaines avant de participer à l'étude et qui présentaient une concentration en ARN du VIH1 inférieure ou égale à 400 copies/mL.

Les patients étaient randomisés 1 pour 2 pour continuer le traitement avec la lamivudine (150 mg deux fois par jour) ou passer à l'EMTRIVA (200 mg une fois par jour). Tous les patients ont continué de recevoir leur traitement de base stable. Les patients avaient un âge moyen de 42 ans (de 22 à 80 ans); parmi eux, 86 % étaient de sexe masculin, 64 % étaient de race blanche, 21 % étaient d'origine afro-américaine et 13 % étaient d'origine hispano-américaine. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 527 cellules/mm³ (de 37 à 1 909) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 1,7 log₁₀ copies/mL (de 1,7 à 4,0). La durée médiane du traitement antirétroviral antérieur était de 27,6 mois.

VIREAD :

Tableau 14. Étude 903 : VIREAD + lamivudine + éfavirenz comparé à stavudine + lamivudine + éfavirenz

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients de l'étude (N=600)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
GS-99-903	<p>Étude d'équivalence randomisée (1:1), en double aveugle, contrôlée activement</p> <p>Bras 1 : ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz</p> <p>Bras 2 : stavudine + lamivudine + éfavirenz</p>	<p>Bras 1 : Comprimés de 300 mg de ténofovir une fois par jour, capsules placebo de stavudine deux fois par jour, comprimés de 150 mg de lamivudine deux fois par jour, 600 mg d'éfavirenz une fois par jour</p> <p>Bras 2 : Comprimés placebo de ténofovir DF une fois par jour, capsules 40/30 mg de stavudine¹ deux fois par jour, comprimés de 150 mg de lamivudine deux fois par jour, 600 mg d'éfavirenz une fois par jour</p> <p>Tous : administration par voie orale durant les 144 semaines de la période en double aveugle suivie d'une période ouverte de 192 semaines.</p> <p>(On peut remplacer l'éfavirenz par 200 mg de névirapine deux fois par jour en cas de toxicité du système nerveux central ou d'éruption cutanée liée à l'éfavirenz).</p>	Patients n'ayant jamais suivi de traitement (ARN du VIH-1 > 5 000 copies/mL) (N=600)	36 ans (18–64)	Hommes : 74 % Femmes : 26 %

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

L'étude 903 était une étude multicentrique, en double-aveugle et contrôlée activement ayant pour but de comparer le VIREAD (300 mg, une fois par jour) administré en association avec la lamivudine et l'émfavirenz à un traitement associant la stavudine, la lamivudine et l'émfavirenz chez 600 patients qui n'avaient jamais suivi de traitement antirétroviral. Les patients avaient un âge moyen de 36 ans (de 18 à 64 ans); parmi eux, 74 % étaient de sexe masculin, 64 % étaient de race blanche et 20 % étaient de race noire. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 279 cellules/mm³ (de 3 à 956) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 77 600 copies/mL (de 417 à 5 130 000). Les patients ont été stratifiés par la concentration initiale en ARN du VIH-1 et par numération lymphocytaire CD4. Quarante-trois pour cent (43 %) des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL et 39 % présentaient une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/mL.

Résultats des études

EMTRIVA et VIREAD

Étude 934 : EMTRIVA + VIREAD + émfavirenz comparé à lamivudine/zidovudine + émfavirenz

Les résultats du traitement sur 48 et 144 semaines pour les patients qui n'ont pas présenté de résistance initiale à l'émfavirenz sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15. Résultats du traitement randomisé aux semaines 48 et 144 (Étude 934)

Résultats	Semaine 48		Semaine 144 ¹	
	EMTRIVA+ VIREAD +EFV	3TC+AZT +EFV	EMTRIVA+ VIREAD+ EFV	3TC/AZT +EFV
	(N=244)	(N=243)	(N=227)	(N=229)
Répondeur ²	84 %	73 %	71 %	58 %
Échec virologique ³	2 %	4 %	3 %	6 %
Rebond	1 %	3 %	2 %	5 %
Jamais supprimé	0 %	0 %	0 %	0 %
Changement de traitement antirétroviral	1 %	1 %	1 %	1 %
Décès	<1 %	1 %	1 %	1 %
Interrompu en raison d'effets indésirables	4 %	9 %	5 %	12 %
Interrompu pour d'autres raisons ⁴	10 %	14 %	20 %	22 %

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

Au cours des 48 et des 144 semaines de cette étude, les groupes ayant reçu EMTRIVA + VIREAD avec efavirenz ont obtenu des résultats supérieurs statistiquement significatifs par rapport à lamivudine/zidovudine avec efavirenz (atteindre et maintenir une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL). Voir le tableau 15. La différence en pourcentage de répondeurs, stratifiés par la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou \geq 200 cellules/mm³), entre le groupe EMTRIVA + VIREAD et le groupe lamivudine/zidovudine était de 11,4 % et l'IC de 95 % était de 4,3 % à 18,6 % (p=0,002) à la semaine 48 et il était de 13 % à la semaine 144, l'IC de 95 % était de 4 % à 22 % (p=0,004). Au cours des 48 semaines de traitement, 80 % et 70 % des patients dans les groupes EMTRIVA + VIREAD et lamivudine/zidovudine, respectivement, ont atteint et maintenu une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/mL (64 % et 56 %, respectivement, jusqu'à la semaine 144). La différence en pourcentage de répondeurs, stratifiés par la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou \geq 200 cellules/mm³), entre le groupe EMTRIVA + VIREAD et le groupe lamivudine/zidovudine était de 9,1 % et l'IC de 95 % était de 1,6 % à 16,6 % (p=0,021) à la semaine 48 et de 8 % à la semaine 144, l'I.C. 95 % variait de -1 % à 17% et p=0,082). L'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4 était de 190 cellules/mm³ pour le groupe EMTRIVA + VIREAD + éfavirenz et de 158 cellules/mm³ pour le groupe lamivudine/zidovudine + éfavirenz (p=0,002) à la semaine 48 (respectivement 312 et 271 cellules/mm³ à la semaine 144, p=0,089).

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

EMTRIVA :

Étude 303 : EMTRIVA (une fois par jour) + traitement de base stable (TBS) par rapport à la lamivudine (deux fois par jour) + TBS

Les résultats du traitement sur 48 semaines sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16. Résultats du traitement randomisé à la semaine 48 (Étude 303)

Résultat à la 48 ^e semaine	EMTRIVA + ZDV / d4T + INNTI / IP (N = 294)	Lamivudine + ZDV / d4T + INNTI / IP (N = 146)
Répondeur ¹	77 % (67 %)	82 % (72 %)
Échec virologique ²	7 %	8 %
Décès	0 %	<1 %
Retrait de l'étude en raison d'effets secondaires	4 %	0 %
Retrait de l'étude pour d'autres raisons ³	12 %	10 %

1. Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL (moins de 50 copies/mL) jusqu'à la 48^e semaine.
2. Comprend les patients qui n'ont pas atteint la suppression virologique ou qui ont connu un rebond après avoir atteint la suppression virologique.
3. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et d'autres raisons.

L'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4 était de 29 cellules/mm³ pour le groupe EMTRIVA et de 61 cellules/mm³ pour le groupe lamivudine. Au cours des 48 semaines de traitement pour le groupe EMTRIVA, deux patients (0,7 %) avaient subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC américains (Centres pour la prévention et le contrôle des maladies) par rapport à deux patients (1,4 %) pour le groupe lamivudine.

VIREAD :

Étude 903 : VIREAD + lamivudine + éfavirenz comparé à stavudine + lamivudine + éfavirenz

Les résultats du traitement à la 48^e semaine et à la 144^e semaine sont présentés dans le tableau 17 ci-dessous.

Tableau 17. Résultats du traitement randomisé (étude 903)

Résultats	Semaine 48		Semaine 144	
	VIREAD + 3TC + EFV (N = 299)	Stavudine + 3TC + EFV (N = 301)	VIREAD + 3TC + EFV (N = 299)	Stavudine + 3TC + EFV (N = 301)
	%	%	%	%
Répondeur ¹	79 % (76 %)	82 % (79 %)	68 % (62 %)	62 % (58 %)
Échec virologique ²	6 %	4 %	10 %	8 %
Rebond	5 %	3 %	8 %	7 %
Jamais supprimé	0 %	1 %	0 %	0 %
Ajout d'un agent antirétroviral	1 %	1 %	2 %	1 %
Décès	<1 %	1 %	<1 %	2 %
Interrompu en raison d'effets indésirables	6 %	6 %	8 %	13 %
Interrompu pour d'autres raisons ³	8 %	7 %	14 %	15 %

1. Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL (moins de 50 copies/mL) jusqu'aux semaines 48 et 144.
2. Comprend le rebond viral confirmé et un échec à atteindre une concentration confirmée inférieure à 400 copies/mL jusqu'aux semaines 48 et 144.
3. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et d'autres raisons.

Pendant les 48 semaines, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4 initiale a été de 169 cellules/mm³ pour le groupe VIREAD et de 167 cellules/mm³ pour le groupe stavudine. Huit patients dans le groupe VIREAD et six patients dans le groupe stavudine ont subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC américains (Centres pour la prévention et le contrôle des maladies).

Pendant les 144 semaines, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4 initiale a été de 263 cellules/mm³ pour le groupe VIREAD et de 283 cellules/mm³ pour le groupe stavudine. Onze patients dans le groupe VIREAD et neuf patients dans le groupe stavudine ont subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC américains (Centres pour la prévention et le contrôle des maladies).

Études de biodisponibilité comparative

L'étude GS-US-104-0172 était une étude à dose unique, randomisée, ouverte, à quatre traitements, unicentrique, croisée à quatre volets menée avec des volontaires en santé (hommes et femmes non enceintes et non allaitantes) afin d'établir la bioéquivalence entre un comprimé combiné (comprenant 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) et une administration concomitante d'une capsule de 200 mg d'emtricitabine et d'un comprimé de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil administrés à jeun en évaluant la C_{max} et l'ASC de l'emtricitabine et du ténofovir. De plus, cette étude a été menée afin d'évaluer l'effet de la consommation de nourriture (repas riche en lipides et repas léger) sur

la pharmacocinétique du comprimé combiné. Un résumé des résultats de bioéquivalence de l'étude GS-US-104-0172 est présenté dans les tableaux 18 et 19 ci-dessous. Un résumé de l'analyse des effets de la consommation de nourriture de l'étude GS-US-104-0172 est présenté dans les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets de la consommation de nourriture sur l'absorption orale.**

Tableau 18. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine (GS-US-104-0172) – à jeun

Emtricitabine (200mg) Provenant des valeurs non corrigées pour l'activité Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test Traitement B² (N = 39)	Référence Traitement A¹ (N = 38)	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (µg•h/mL)	10,10 10,32 (20,68)	10,17 10,39 (20,12)	100,1	95,9–104,5
ASC _I (µg•h/mL)	10,41 10,62 (20,21)	10,47 10,70 (20,01)	100,2	96,2–104,4
C _{max} (µg/mL)	2,03 2,13 (28,36)	2,13 2,21 (26,73)	96,5	89,5–104,0
T _{max} ³ (h)	1,50 (0,75–3,0)	1,25 (0,75–3,0)		
T _½ ⁴ (h)	15,64 (23,32)	15,31 (24,96)		

1. Traitement A = administration concomitante d'une capsule de 200 mg d'emtricitabine (Emtriva, fabriquée par Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, États-Unis pour Gilead Sciences, Inc.) et d'un comprimé de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (Viread, fabriqué par Patheon Inc., Mississauga, ON, Canada pour Gilead Sciences, Inc.) à des sujets à jeun.
2. Traitement B = comprimé combiné de 200 mg d'emtricitabine et de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (Truvada, fabriqué par Patheon Inc., Mississauga, ON, Canada pour Gilead Sciences, Inc.) administré à des sujets à jeun.
3. Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Tableau 19. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir (GS-US-104-0172) – à jeun

Ténofovir (300 mg) Provenant des valeurs non corrigées pour l'activité				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test Traitement B ² (N = 39)	Référence Traitement A ¹ (N = 38)	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (µg•h/mL)	1 500,94 1 605,84 (33,28)	1 502,83 1 593,06 (29,16)	100,0	94,0–106,5
ASC _I (µg•h/mL)	1 848,94 1 961,07 (30,31)	1 845,31 1 944,98 (26,23)	100,3	94,6–106,3
C _{max} (ng/mL)	240,36 253,63 (32,91))	255,61 267,59 (30,13)	94,0	85,8–103,0
T _{max} ³ (h) ³	0,75 (0,50–2,50)	0,75 (0,50–2,50)		
T _½ ⁴ (h)	16,48 (25,02)	17,51 (24,07)		

1. Traitement A = administration concomitante d'une capsule de 200 mg d'emtricitabine (Emtriva, fabriquée par Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, États-Unis pour Gilead Sciences, Inc.) et d'un comprimé de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (Viread, fabriqué par Patheon Inc., Mississauga, ON, Canada pour Gilead Sciences, Inc.) à des sujets à jeun.
2. Traitement B = comprimé combiné de 200 mg d'emtricitabine et de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (Truvada, fabriqué par Patheon Inc., Mississauga, ON, Canada pour Gilead Sciences, Inc.) administré à des sujets à jeun.
3. Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)

Emtricitabine : L'emtricitabine, un analogue nucléosidique synthétique de la cytosine, est phosphorylée par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse (RT) du VIH-1 en faisant compétition au substrat de la désoxycytidine-5'-triphosphate naturelle et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant, ce qui cause la terminaison de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des polymérase α , β et ϵ de l'ADN des mammifères et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue du diester phosphonate nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former du diphosphate de ténofovir. Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 (RT) en faisant compétition au substrat de la désoxyadénosine-5'-triphosphate naturelle et, après incorporation dans l'ADN, par terminaison de la chaîne d'ADN. Le diphosphate de ténofovir est un faible inhibiteur des polymérase α et β de l'ADN des mammifères et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

Activité antivirale

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : Des effets antiviraux synergiques ont été observés dans le cadre d'études combinées évaluant l'activité antivirale *in vitro* de l'emtricitabine associée au ténofovir.

Emtricitabine : L'activité antivirale *in vitro* de l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur des cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de CI_{50} de l'emtricitabine étaient comprises dans l'intervalle de 0,0013 à 0,64 μM (0,0003 à 0,158 $\mu g/mL$). Des effets d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant l'emtricitabine à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz et névirapine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. L'emtricitabine présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (les valeurs de CI_{50} allaient de 0,007 à 0,075 μM) et présentait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de CI_{50} allaient de 0,007 à 1,5 μM).

Fumarate de ténofovir disoproxil : L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de CI_{50} (concentration inhibitrice à 50 %) du ténofovir étaient comprises dans l'intervalle de 0,04 à 8,5 μM . Des effets qui vont d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant le ténofovir à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz et névirapine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. Le ténofovir présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (les valeurs de CI_{50} s'évaluaient de 0,5 à 2,2 μM).

Résistance

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite à l'association d'emtricitabine et de ténofovir ont été sélectionnés *in vitro*. Des analyses génotypiques de ces isolats ont identifié les mutations des acides aminés M184V/I et/ou K65R dans la transcriptase inverse virale.

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

le groupe EMTRIVA + VIREAD et chez 10/29 (34 %) des patients analysés dans le groupe lamivudine/zidovudine.

Chez les patients n'ayant jamais suivi de traitement qui ont été traités par EMTRIVA + VIREAD + éfavirenz, aucun des isolats du VIH des 19 patients analysés pour la résistance n'a présenté une sensibilité réduite au ténofovir ou révélé la présence de la mutation K65R.

Emtricitabine : Des isolats résistants à l'emtricitabine de VIH ont été sélectionnés in vitro. Des analyses génotypiques de ces isolats ont montré que la sensibilité réduite à l'emtricitabine était associée à une mutation du gène de la transcriptase inverse du VIH au niveau du codon 184, qui se traduit par la substitution de la méthionine par la valine ou l'isoleucine, des acides aminés (M184V/I).

Des isolats de VIH résistants à l'emtricitabine ont été prélevés chez certains patients traités à l'emtricitabine seule ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. Au cours d'une étude clinique, des isolats viraux de six patients sur seize (37,5 %) n'ayant jamais suivi de traitement et présentant un échec virologique ont présenté une sensibilité réduite de plus de vingt fois à l'emtricitabine. Une analyse génotypique de ces isolats a montré que la résistance était causée par des mutations M184I/V dans le gène de la transcriptase inverse du VIH.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite au ténofovir ont été sélectionnés in vitro. Ces virus exprimaient une mutation K65R de la transcriptase inverse et donnaient une sensibilité au ténofovir réduite de 2 à 4 fois.

Des isolats de VIH-1 résistants au ténofovir ont également été prélevés chez certains patients traités au VIREAD en association avec d'autres agents antirétroviraux. Chez les patients n'ayant jamais suivi de traitement, 7 isolats sur 29 (24 %) de patients en échec de leur traitement par VIREAD + lamivudine + éfavirenz à 48 semaines ont montré une sensibilité in vitro réduite de plus 1,4 fois (médiane de 3,4) au ténofovir.

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

Résistance croisée

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : Une résistance croisée a été reconnue parmi certains inhibiteurs de la transcriptase inverse (INNTI). Les substitutions M184V/I et/ou K65R sélectionnées in vitro par l'association d'emtricitabine et de ténofovir ont également été observées dans certains isolats de VIH-1 chez des patients en échec de leur traitement au ténofovir en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, et soit l'abacavir ou la didanosine. Par conséquent, une résistance croisée parmi ces médicaments est survenue chez des patients dont le virus héberge l'une ou l'autre de ces substitutions d'acides aminés.

Emtricitabine : Les isolats résistants à l'emtricitabine (M184V/I) ont présenté une résistance croisée à la lamivudine et à la zalcitabine, mais sont demeurés sensibles in vitro à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir, à la zidovudine ainsi qu'aux INNTI (la délavirdine,

l'éfavirenz et la névirapine). Les isolats identifiés chez les patients ayant reçu de nombreux traitements comportant la substitution d'acides aminés M184V/I, dans le cadre d'autres substitutions associées aux INNTI, peuvent garder une sensibilité au ténofovir. Les isolats de VIH-1 comprenant la substitution K65R et sélectionnés in vivo par l'abacavir, la didanosine, le ténofovir et la zalcitabine présentaient une sensibilité réduite à l'inhibition par l'emtricitabine. Les virus hébergeant des mutations conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ou à la didanosine (L74V) sont demeurés sensibles à l'emtricitabine. Les isolats de VIH-1 comprenant la mutation K103N associée à la résistance aux INNTI étaient sensibles à l'emtricitabine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Les isolats de patients (N = 20) dont le VIH-1 exprimait une moyenne de trois substitutions d'acides aminés de la transcriptase inverse associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont montré une réduction de 3,1 fois de la sensibilité au ténofovir. Le VIH-1 résistant aux multinucléosides avec une mutation à insertion double T69S dans la transcriptase inverse présentait une sensibilité réduite au ténofovir.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse

Emtricitabine : Lors d'études de cancérogénicité à long terme sur l'emtricitabine par voie orale, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez les rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique).

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

Mutagenèse

Emtricitabine : L'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test de Ames) et les tests de lymphomes et des micronoyaux chez la souris.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil s'est montré mutagène dans l'analyse in vitro des lymphomes de la souris (test de mutation ponctuelle

L5178 TK +/-) avec ou sans activation métabolique, tandis que le résultat d'un test de mutagénicité bactérienne in vitro (test de Ames) était négatif (test de mutation inverse du micrososome-mammifère *Salmonella-Escherichia coli*). Le test des micronoyaux in vivo chez la souris s'est révélé négatif pour le fumarate de ténofovir disoproxil à des niveaux d'exposition plasmatique dix fois supérieurs à l'exposition humaine.

Baisse de la fertilité

Emtricitabine : L'emtricitabine n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles à des niveaux d'exposition environ 140 fois plus élevés ou chez les souris mâles ou femelles à des niveaux d'exposition environ 60 fois plus élevés (ASC) que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg. La fertilité était normale chez la progéniture de souris exposées quotidiennement depuis avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 60 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

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

Grossesse

Emtricitabine : Aucune augmentation de l'incidence d'anomalies et de malformations fœtales n'a été constatée lors d'études sur la toxicité embryofœtale de l'emtricitabine à des niveaux d'exposition (ASC) environ 60 fois plus élevés chez les souris et environ 120 fois plus élevés chez les lapins que chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des études sur la reproduction effectuées sur des rats et des lapins à des doses allant respectivement jusqu'à 14 et à 19 fois la dose humaine (en fonction de la surface corporelle) n'ont indiqué aucun signe de trouble de la fertilité ou de dommage au fœtus causés par le ténofovir. Au cours d'une étude sur la toxicité péri- et postnatale chez les rats, on a observé un sous-poids corporel chez les jeunes, une survie réduite et un retard de la maturation sexuelle à des doses maternotoxiques de 450 à 600 mg/kg (environ 14 à 19 fois la dose humaine, en fonction de la surface corporelle).

Registre des grossesses sous antirétroviraux

Un registre des grossesses sous antirétroviraux a été ouvert afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent à un traitement antirétroviral, y compris

au TRUVADA. Nous encourageons les fournisseurs de soins de santé à enregistrer les patientes en appelant le 1 (800) 258-4263.

BIBLIOGRAPHIE

1. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS, Hwang F, Cundy KC, Rooney JF, et coll. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Sept;42 (9):2380-4.
2. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et coll. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Oct;45 (10):2733-9.
3. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et coll. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002 Jun 14;16 (9):1257-63.
4. Margot NA, Isaacson E, McGowan I, Cheng AK, Schooley RT, Miller MD. Genotypic and phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF. *AIDS* 2002 Jun 14;16 (9):1227-35.
5. Koutsavlis, AT., Toole, J. Bristol-Myers Squibb Canada and Gilead Sciences letter to physicians about clinical data: Important Information Pertaining to the Coadministration of Videx[®] and Viread. Le 9 juin, 2005.
6. Gallant, J.E., DeJesus, E., Arribas, J.R., Pozniak, A.L., Gazzard, B., Campo, R.E. et al. Tenofovir DF, Emtricitabine and Efavirenz versus Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz for HIV. *New Engl. J. Med.* 2006 (354): 251-260.
7. EMEA Public Statement, Efficacy and safety concerns regarding the co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread) and didanosine (ddI, Videx), 2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/6233105en.pdf>
8. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Iniguez D, Ruiz I. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* 2005; 10: 171-177

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr Truvada^{MD}

(comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil)

Le présent dépliant, qui constitue la 3^e partie d'une monographie de produit en trois parties publiée lorsque TRUVADA a été approuvé pour la vente au Canada, est conçu expressément pour répondre aux besoins des consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et n'inclut pas tous les renseignements pertinents concernant TRUVADA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

TRUVADA est un type de médicament appelé inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). TRUVADA contient deux médicaments, EMTRIVA^{MD} (emtricitabine) et VIREAD^{MD} (fumarate de ténofovir disoproxil ou ténofovir DF), combinés dans un seul comprimé. TRUVADA est toujours utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH pour traiter les personnes infectées par le VIH. TRUVADA est réservé aux patients âgés de plus de 18 ans. TRUVADA n'a pas été étudié en détail chez les enfants de moins de 18 ans et chez les adultes de plus de 65 ans.

Effets du médicament :

TRUVADA aide à bloquer la transcriptase inverse du VIH, un composant chimique (enzyme) dans votre corps dont le VIH a besoin pour se multiplier. TRUVADA diminue la quantité de VIH présente dans le sang (charge virale). Le fait de diminuer la quantité de VIH dans le sang réduit le risque de contracter des infections lorsque le système immunitaire est affaibli (infections opportunistes).

L'infection par le VIH détruit les cellules CD4 (cellules T), lesquelles sont importantes pour le système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre les infections. La destruction d'un grand nombre de cellules T entraîne le développement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). TRUVADA peut aussi aider à augmenter le nombre de cellules T (appelées cellules CD4).

TRUVADA ne guérit pas l'infection par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de TRUVADA sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent TRUVADA peuvent encore contracter des infections opportunistes ou d'autres complications associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes se développent à cause de l'affaiblissement du système immunitaire. Ces complications incluent la pneumonie, les infections à Herpès virus et les infections par le complexe *Mycobacterium avium* (CMA). **Il est très important de voir**

votre médecin régulièrement pendant que vous prenez TRUVADA.

TRUVADA ne réduit pas le risque de transmission sexuelle ou sanguine du VIH à d'autres personnes. Il est important de pratiquer une sexualité à risques réduits et de ne pas utiliser ou partager d'aiguilles usagées.

Contre-indications :

Discutez avec votre médecin afin de **déterminer** si TRUVADA vous convient.

Ne prenez pas TRUVADA si :

- vous prenez d'autres médicaments pouvant affecter vos reins et dont vous n'avez pas discuté avec votre médecin.
- vous êtes atteint ou vous êtes à risque de contracter une maladie des os ou des complications osseuses et n'en avez pas discuté avec votre médecin.
- vous êtes allergique à TRUVADA ou à l'un de ses ingrédients. Les ingrédients médicamenteux sont l'emtricitabine et le ténofovir DF (**cf. Ingrédients non médicamenteux**).
- vous prenez déjà ATRIPLA, Combivir^{MD}, EMTRIVA, 3TC^{MD}, Heptovir^{MD}, Kivexa^{MD}, Trizivir^{MD} ou VIREAD, parce que ces médicaments contiennent des ingrédients actifs identiques ou semblables.
- vous prenez aussi HEPSERA pour soigner votre infection par le VHB.

Ingrédient médicamenteux :

emtricitabine

fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF)

Ingrédients non médicamenteux :

croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, carmin d'indigo, hypromellose, dioxyde de titane et triacétate de glycéryle.

Formes posologiques :

TRUVADA est disponible en comprimés. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés sont en forme de capsule, sont recouverts d'une pellicule de couleur bleue et portent les inscriptions « GILEAD » sur une face, et « 701 » sur l'autre face. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (récipient ou sachet contenant du gel de silice) et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'effet indésirable le plus grave pouvant survenir est le risque de lésions rénales, y compris les lésions aux cellules rénales, l'inflammation des tissus du rein et l'insuffisance rénale. Il se peut que votre médecin surveille votre fonction rénale avant et pendant votre traitement par TRUVADA. Certains patients traités au fumarate de ténofovir disoproxil (un composant de TRUVADA) ont présenté des troubles rénaux. Votre médecin devra peut-être effectuer des analyses sanguines additionnelles si vous

avez déjà eu des troubles rénaux ou si vous devez prendre un autre médicament pouvant causer des troubles rénaux.

- **Si vous êtes également atteint du virus de l'hépatite B, des « poussées » d'hépatite B** peuvent survenir (au cours desquelles la maladie réapparaît de manière plus grave qu'avant) si vous arrêtez de prendre TRUVADA. Ne cessez pas de prendre TRUVADA sans l'avis de votre médecin. Si vous cessez de prendre TRUVADA, avertissez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau, anormal ou en voie d'aggravation que vous observez après l'arrêt du traitement. Après l'arrêt de votre traitement par TRUVADA, votre médecin devra continuer, durant plusieurs mois, de vérifier votre état de santé et de réaliser des analyses sanguines afin de vérifier l'état de votre foie. TRUVADA n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection par le VHB.
- TRUVADA appartient à une classe de médicaments (les INTI) qui peut provoquer une affection appelée « acidose lactique » accompagnée d'une hépatomégalie. Des symptômes non spécifiques tels que des nausées, des vomissements et des douleurs à l'estomac, peuvent indiquer le développement d'une acidose lactique. Cet effet indésirable rare mais grave a parfois été fatal. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes, surtout si elles ont une surcharge pondérale avérée. Vous devez consulter votre médecin immédiatement si vous ressentez de tels symptômes pendant que vous prenez TRUVADA. Les symptômes pouvant indiquer la présence d'un trouble hépatique incluent : Sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort ; désagréments gastriques inhabituels ou inattendus ; sensation de froid, vertiges ou étourdissements ; rythme cardiaque soudainement lent ou irrégulier. Si vous remarquez ces symptômes, arrêtez de prendre TRUVADA et consultez un médecin immédiatement.
- Le fumarate de ténofovir disoproxil a eu des effets nocifs sur les os des animaux. Le fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF) réduit la densité osseuse chez l'être humain. Consultez votre médecin si vous ressentez une douleur aux os, subissez une fracture des os ou autres complications osseuses. Si vous êtes atteint de troubles osseux, vous pourriez discuter avec votre médecin au sujet d'un apport complémentaire en calcium et en vitamine D.
- On a observé des changements dans la répartition de la masse adipeuse chez certains patients suivant un traitement antirétroviral. Il peut s'agir notamment d'une augmentation de la quantité de graisse sur le cou et la partie supérieure du dos (« bosse de bison »), sur la poitrine et autour du tronc. Une perte de masse adipeuse au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir. Les causes et les effets à long terme de ces changements sur la santé sont actuellement inconnus.

Si vous souffrez d'une infection par VIH (SIDA) avancée et que vous contractez une infection, vous pourriez développer des symptômes d'infection et d'inflammation ou des symptômes en voie d'aggravation d'une infection actuelle une fois que le

traitement avec Truvada est commencé. Ces symptômes peuvent indiquer que votre système immunitaire amélioré combat l'infection. Si vous observez des signes d'inflammation ou d'infection, avertissez votre médecin sans délai.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TRUVADA (emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil) dans les cas suivants :

Vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir : On ne connaît pas les effets de TRUVADA sur la femme enceinte ou l'enfant à naître. Votre médecin vous indiquera si vous pouvez prendre TRUVADA.

Vous allaitez : Vous ne devez pas allaiter si vous prenez TRUVADA. Vous ne devez pas allaiter si vous êtes infectée par le VIH. Si vous êtes une femme et que vous avez ou attendez un enfant, discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre enfant. Si votre enfant n'est pas déjà infecté par le VIH, la maladie pourrait lui être transmise par l'allaitement.

Vous avez d'autres troubles médicaux : Vous devez informer votre médecin de tout autre trouble médical, en particulier si vous avez des problèmes hépatiques, osseux ou rénaux.

Vous prenez d'autres médicaments : Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'ils soient livrés sous ordonnance ou en vente libre, y compris les suppléments nutritionnels (cf. **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**).

Il est recommandé de dresser une liste de tous les médicaments que vous prenez. Faites une nouvelle liste lorsque vous ajoutez ou cessez de prendre des médicaments. Remettez une copie de cette liste à tous vos fournisseurs de soins de santé chaque fois que vous consultez votre médecin ou lorsque vous faites préparer une ordonnance.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants ou tout autre médicament :

- Médicaments contenant de la didanosine (Videx^{MD}, Videx EC^{MD}). Le fumarate de ténofovir disoproxil (un composant de TRUVADA) peut augmenter la quantité de Videx présente dans votre sang. **Vous devez peut-être faire l'objet d'un suivi étroit si vous prenez TRUVADA en association avec Videx.** De plus, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de didanosine.
- Reyataz^{MD} (sulfate d'atazanavir) ou Kaletra^{MD} (lopinavir / ritonavir). Ces médicaments peuvent augmenter la quantité de ténofovir DF (un composant de TRUVADA) présente dans votre sang, ce qui pourrait entraîner d'autres effets secondaires. Vous devrez peut-être faire l'objet d'un suivi étroit si vous prenez TRUVADA en association avec Reyataz ou Kaletra. Truvada peut augmenter la quantité de Reyataz présente dans votre sang. Si vous prenez TRUVADA et Reyataz en association, vous devriez également prendre du Norvir (ritonavir).

USAGE INDIQUÉ DU MÉDICAMENT

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez TRUVADA. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Prenez TRUVADA exactement tel que prescrit par votre médecin. Suivez exactement les instructions données par votre médecin, telles qu'inscrites sur l'étiquette. Établissez un schéma d'administration et veillez à le suivre exactement.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour vous réapprovisionner lorsque votre provision de TRUVADA commence à diminuer. Ceci est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Le virus risque alors de développer une résistance à TRUVADA et pourrait devenir plus difficile à traiter.

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

Ne pas utiliser si la fermeture hermétique du flacon est brisée ou absente.

Posologie pour adultes

- La dose habituelle de TRUVADA est d'un comprimé par voie orale (buccale) une fois par jour, en association avec d'autres médicaments anti-VIH.
- TRUVADA peut être pris au cours, ou en dehors, des repas.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une quantité de TRUVADA excédant la dose prescrite, communiquez immédiatement avec le centre antipoison ou le service des urgences le plus près. Garder TRUVADA et tout autre médicament hors de portée des enfants.

Dose oubliée

Il est important de n'omettre aucune dose. Si vous oubliez de prendre une dose de TRUVADA, prenez-la dès que vous vous en souvenez le même jour. **Ne prenez pas** plus de 1 dose de TRUVADA par jour. **Ne prenez jamais** 2 doses en même temps. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents d'EMTRIVA et VIREAD sont les suivants :

- Diarrhées
- Nausées
- Vomissements
- Étourdissements
- Céphalées

Les autres effets secondaires sont :

- Douleurs à l'estomac

- Indigestion
- Inflammation du pancréas
- Troubles du sommeil
- Rêves anormaux
- Faiblesse
- Douleur
- Essoufflement
- Réaction allergique (y compris l'enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge)
- Éruption cutanée
- Flatulence (gaz intestinaux)
- Des changements de la coloration de la peau (petites taches ou taches de rousseur) peuvent survenir lorsque vous prenez TRUVADA.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien.		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien.
		Cas graves seulement	Tous les cas	
rare	<p>Effet : troubles rénaux</p> <p>Symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miction accrue ou réduite ainsi que soif accrue • Enflure des jambes et des pieds • Sensation d'indolence et de 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	
rare	<p>Effet : Acidose lactique</p> <p>Symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême • Douleur musculaire inhabituelle • Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements • Sensation de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • Vertiges ou étourdissements - Rythme cardiaque rapide ou irrégulier 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	
Très rare	<p>Effet : Hépatotoxicité (graves troubles hépatiques) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et</p>			

	stéatose (accumulation de lipides dans le foie). Symptômes			
	• Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux)		✓	
	• Urine foncée		✓	
	• Décoloration des selles		✓	
	• Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps		✓	
	• Nausées		✓	
	• Douleurs au bas de l'estomac		✓	
Très rare	Effet : Poussées de l'infection par l'hépatite B suite à l'arrêt du médicament. Symptômes			
	• Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux)		✓	
	• Urine foncée		✓	
	• Décoloration des selles		✓	
	• Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps		✓	
	• Nausées		✓	
	• Douleurs au bas de l'estomac		✓	

L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Vous pourriez être atteint d'acidose lactique ou de troubles hépatiques graves si vous avez une surcharge pondérale avérée (obèse) ou si vous prenez des analogues nucléosidiques, tels que TRUVADA, depuis longtemps.

On a aussi rapporté des douleurs musculaires, de la faiblesse musculaire, des douleurs osseuses et un ramollissement des os (contribuant rarement aux fractures).

Des patients prenant EMTRIVA ou VIREAD ont présenté d'autres effets secondaires. *Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive.* Si vous avez des questions sur les effets secondaires, consultez immédiatement votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Votre médecin peut être en mesure de vous aider à gérer ces effets secondaires.

CONDITIONS DE CONSERVATION

- Tenir TRUVADA et tout autre médicament hors de portée des enfants.
- TRUVADA doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F). Il devrait rester stable jusqu'à

- la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Évitez d'entreposer vos médicaments dans des endroits trop chauds ou trop froids.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou inutilisés. Lorsque vous jetez des médicaments, veillez à ce qu'ils ne puissent pas être trouvés par des enfants.
- Conservez TRUVADA dans son contenant original et gardez-le fermé hermétiquement.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé sur le site Web :

www.gilead.ca

ou en faisant la demande auprès du promoteur, Gilead Sciences, Inc.

1-866-207-4267

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences, Inc.

Dernière révision : mai 2009

Gilead Sciences, Inc.

Foster City (CA) 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga, ON
L5N 2W3

TRUVADA, VIREAD, EMTRIVA et HEPSERA sont des marques déposées de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées

ATRIPLA est une marque de commerce de Bristol-Myers Squibb et de Gilead Sciences, LLC.

Toutes les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- *En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet*
- *Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;*
- *En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir*
 - *par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789*
 - *par la poste au :*
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

© 2009 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



GS9427-G0701-30-010