

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR**

Comprimés d'éfavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir

Norme Teva

(600 mg/200 mg/300 mg)

(éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil)

Antirétroviral

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 1^{er} juin 2020

N° de contrôle de la présentation : 238915

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	42
SURDOSAGE.....	43
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	44
CONSERVATION ET STABILITÉ	48
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION.....	48
FORME PHARMACEUTIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	49
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	50
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	50
ESSAIS CLINIQUES	53
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	61
VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)	61
TOXICOLOGIE	65
RÉFÉRENCES	70
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	72

PrTEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR
Comprimés d'éfavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 600 mg d'éfavirenz / 200 mg d'emtricitabine / 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil	Lactose monohydraté. Pour la liste complète, reportez-vous à la section <i>FORME PHARMACEUTIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i> .

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR (éfavirenz [EFV]/emtricitabine [FTC]/ fumarate de ténofovir disoproxil [TDF]) est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, soit en monothérapie, soit en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir **ESSAIS CLINIQUES, Description des études cliniques et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Le nombre de sujets de plus de 65 ans ayant participé aux études cliniques sur les constituants de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'était pas suffisamment élevé pour que l'on puisse déterminer si ceux-ci réagissent au médicament de manière différente des sujets plus jeunes.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'ayant pas été établies chez les enfants, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

L'EFV étant en compétition avec certains agents pour le CYP3A4, une inhibition de leur métabolisme pourrait en résulter, exposant ainsi les patients à des réactions indésirables graves et/ou potentiellement mortelles. Les médicaments qui sont contre-indiqués avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR sont énumérés dans le tableau 1.

Tableau 1 — Médicaments dont l'administration concomitante avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est contre-indiquée

Classe de médicaments – Nom du médicament	Commentaire clinique
Antiarythmique : bépridil*	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles que des arythmies cardiaques.
Agents antiviraux contre le VHC : elbasvir/grazoprévir	CONTRE-INDIQUÉS en raison des réductions importantes prévues des concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir. Cet effet est dû à une induction de CYP3A4 par l'éfavirenz et peut entraîner une perte d'effet thérapeutique.
Antifongiques : voriconazole	CONTRE-INDIQUÉ en raison du fait que l'EFV réduit considérablement les concentrations plasmatiques du voriconazole. L'administration concomitante de ces deux agents peut donc diminuer l'efficacité thérapeutique du voriconazole. De plus, le voriconazole entraîne une hausse significative des concentrations plasmatiques de l'EFV, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires associés à l'EFV. Étant donné que l'association TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR contient des doses fixes, la dose d'EFV ne peut être modifiée; par conséquent, le voriconazole et TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne peuvent être administrés en concomitance.
Antihistaminiques : astémizole*, terfénadine*	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles que des arythmies cardiaques.
Antimigraineux : dérivés de l'ergot (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine)	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles qu'une intoxication aiguë à l'ergot, caractérisée par des angiospasmes périphériques et une ischémie des membres et des autres tissus.
Benzodiazépines : midazolam, triazolam	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles qu'une sédation accrue ou prolongée ou une dépression respiratoire.
Neuroleptiques : pimozide	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles que des arythmies cardiaques.
Modificateurs de la motilité GI : cisapride*	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles que des arythmies cardiaques.
Produits phytothérapeutiques : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de diminution de la concentration plasmatique d'EFV. Cet effet attribuable à l'induction de l'isoenzyme CYP3A4 peut entraîner la perte de la réponse virologique et l'apparition d'une résistance à l'EFV ou aux agents de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

* Non commercialisé au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et ni son innocuité ni son efficacité n'ont été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite B ont été signalés à la suite de l'interruption d'un traitement par l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil (deux des constituants de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR) chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH. Chez certains patients infectés par le VHB et traités par l'emtricitabine, l'exacerbation de l'hépatite B a été associée à une décompensation et à une insuffisance hépatiques. 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 après l'arrêt du traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Le cas échéant, il pourrait être justifié d'amorcer un traitement contre l'hépatite B (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations et cas particuliers**).

Des cas de néphropathie, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de syndrome de Fanconi ont été associés à l'emploi du TDF dans le cadre de la pratique clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Généralités

L'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR avec les médicaments apparentés suivants est déconseillée : FTC/rilpivirine/TDF, FTC, FTC/TDF, elvitégravir/cobicistat/FTC/TDF et TDF.

En raison des similarités entre le FTC et la lamivudine, TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas être administré avec de la lamivudine ou des médicaments qui en contiennent, y compris les associations lamivudine/zidovudine, abacavir/lamivudine, dolutégravir/abacavir/lamivudine et abacavir/lamivudine/zidovudine.

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas être administré en concomitance avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide (TAF), y compris FTC/TAF, elvitégravir/cobicistat/FTC/TAF, FTC/ rilpivirine/TAF ou TAF.

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil.

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas être administré avec de l'EFV, à moins que son emploi ne soit requis pour ajuster la dose d'EFV (p. ex. avec la rifampine) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les données d'essais cliniques obtenues chez des patients qui sont passés d'un schéma thérapeutique contenant un IP à TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR indiquent que ces derniers pourraient présenter un taux de réponse inférieur à celui des patients

qui continuent à suivre leur traitement initial (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Par conséquent, les patients chez qui l'on substitue TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR à un traitement comprenant un IP doivent être surveillés de près, de sorte que tout effet indésirable lié au traitement ou toute augmentation de charge virale soient décelés à temps.

Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène et altération de la fécondité

Éfavirenz

Le pouvoir carcinogène à long terme de l'EFV a été étudié chez la souris et le rat. Les souris ont reçu des doses de 0, 25, 75, 150 ou 300 mg/kg/jour pendant 2 ans. Chez les femelles, la fréquence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires et celle des adénomes bronchioloalvéolaires ont augmenté par rapport à leurs valeurs initiales. Chez les mâles par contre, aucune tumeur n'a été plus fréquente qu'avant le traitement. Dans le cas des rats, qui ont reçu des doses d'EFV de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour pendant 2 ans, on n'a pas relevé d'augmentation de la fréquence des tumeurs par rapport au début de l'étude. L'exposition systémique (d'après l'ASC), chez la souris, a été environ 1,7 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose de 600 mg/jour. Chez le rat, l'exposition a été inférieure à celle observée chez l'humain.

On ignore le mécanisme à l'origine du potentiel carcinogène. Toutefois, l'EFV n'a été associé à aucun signe d'activité mutagène ou clastogène dans de nombreux essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, notamment les épreuves suivantes : 1) test de mutations bactériennes chez *S. typhimurium* et *E. coli*; 2) test de mutations dans les cellules ovariennes de hamster chinois; 3) test d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes du sang périphérique humain et dans des cellules ovariennes de hamster chinois et, *in vivo*, test des micronoyaux chez la souris. En raison de l'absence d'activité génotoxique de l'EFV, on ignore quelle est, chez l'humain, la pertinence de l'observation de néoplasmes chez les souris traitées par l'EFV.

L'éfavirenz n'a pas eu d'incidence négative sur l'accouplement ni sur la fécondité des rats et des rates. Il n'a pas eu d'effet non plus sur les spermatozoïdes chez les mâles traités. La performance de reproduction des descendants de rates ayant été traitées par l'EFV n'a pas été altérée. Étant donné la clairance rapide de l'EFV chez le rat, l'exposition générale à l'EFV observée dans ces études a été inférieure ou égale à celle produite par l'administration de doses thérapeutiques chez l'humain.

Emtricitabine

Lors d'études sur le pouvoir carcinogène à long terme de la FTC administrée par voie orale, aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liée au médicament n'a été constatée chez des souris et des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à respectivement 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition générale observée chez les humains ayant reçu la dose thérapeutique de 200 mg/jour) et 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition générale observée chez l'humain à la dose thérapeutique).

L'emtricitabine n'a pas eu d'effet génotoxique lors du test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames) ou *in vivo*, du test de mutation génique sur cellules de lymphomes et du test des micronoyaux chez la souris.

L'emtricitabine n'a pas eu d'incidence sur la fécondité de rats mâles, et de souris mâles et femelles à des doses entraînant une exposition respectivement 140 et 60 fois plus élevée environ

que celle observée chez des humains ayant pris la dose quotidienne recommandée de 200 mg. Une fécondité normale a été observée chez les descendants de souris ayant, depuis la période de vie intra-utérine jusqu'à la maturité sexuelle, été exposés chaque jour à une quantité d'emtricitabine (ASC) équivalant à environ 60 fois l'exposition observée chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

Fumarate de ténofovir disoproxil

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

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

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

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc

L'allongement de l'intervalle QTc a été observé avec l'utilisation de l'EFV (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il faut envisager d'autres options que TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR lors de l'administration en concomitance avec un médicament présentant un risque connu de provoquer une torsade de pointes ou lors de l'administration à des patients présentant un risque accru de torsade de pointes.

Interactions médicamenteuses

Utilisation avec certains traitements contre le VHC

L'exposition au ténofovir est plus élevée lorsque l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est administrée en concomitance avec l'association lédipasvir/sofosbuvir. Il faut donc surveiller la survenue d'effets indésirables associés au ténofovir chez les patients recevant TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR en concomitance avec l'association lédipasvir/sofosbuvir, et plus particulièrement chez ceux qui présentent un risque élevé de dysfonctionnement rénal (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il a été démontré que l'administration d'EFV en concomitance avec un régime posologique contre le VHC contenant du velpatasvir réduisait l'exposition au velpatasvir. L'administration de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR en concomitance avec sofosbuvir/velpatasvir a entraîné une augmentation de l'exposition au ténofovir et une diminution de l'exposition au velpatasvir. L'exposition au ténofovir devrait augmenter et l'exposition au velpatasvir et au voxilaprévir devrait diminuer avec l'administration de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir en concomitance avec EFV/FTC/TDF. L'administration de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR en concomitance avec sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines

Étant donné qu'il contient de l'EFV, TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR peut entraîner des étourdissements, des troubles de concentration et/ou de la somnolence. Il faut donc prévenir les patients d'éviter toute activité pouvant être dangereuse, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, s'ils éprouvent de tels symptômes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie**).

Système endocrinien et métabolisme

Lipides sériques et glucose sanguin

Il peut se produire une augmentation du taux de lipides sériques et de la glycémie pendant un traitement antirétroviral. Le contrôle de la maladie et les changements de mode de vie peuvent également constituer des facteurs contributifs. Il faut considérer la mesure du taux de lipides sériques et de la glycémie. Les troubles lipidiques et les augmentations de la glycémie doivent être pris en charge en fonction des signes cliniques.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose

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

Hépatotoxicité – EFV

Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation du produit, chez des patients recevant l'EFV, dont certains chez des patients qui ne présentaient pas une maladie hépatique préexistante ni autres facteurs de risque identifiables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire** et **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament**).

Chez les patients présentant une hausse des transaminases sériques constamment supérieure à cinq fois la limite supérieure de la normale, il faut déterminer si les avantages de la poursuite du traitement par l'éfavirenz l'emportent sur le risque d'hépatotoxicité importante.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'EFV n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les insuffisants hépatiques. Par conséquent, en raison du manque de données, TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). D'autre part, compte tenu du fait que l'EFV subit un métabolisme important par le cytochrome P₄₅₀ et que l'expérience clinique est limitée, TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. On doit surveiller de près les signes d'effet indésirable et effectuer des épreuves de la fonction hépatique à intervalles réguliers chez ces patients. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests biochimiques, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique : Populations et états pathologiques particuliers.**)

Le ténofovir et le ténofovir disoproxil ne sont pas métabolisés par les enzymes hépatiques. On n'observe donc pas de modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de la FTC n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais comme aucune donnée ne montre que cet agent est métabolisé par les enzymes du foie, l'insuffisance hépatique ne devrait avoir que peu d'incidence.

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'ont pas été établies ni expressément étudiées chez les patients atteints de troubles hépatiques sous-jacents. Le risque d'effets hépatiques graves et potentiellement mortels est plus élevé chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique qui suivent un traitement antirétroviral. En cas de traitement antiviral concomitant contre l'hépatite B ou C, veuillez consulter également les renseignements pertinents sur ces médicaments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations et cas particuliers**).

Pancréatite

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

Dans les études cliniques contrôlées, le taux de pancréatite clinique observé chez les patients recevant de l'EFV (1 sujet sur 1008 [0,1 %]) a été semblable à celui observé chez les patients qui n'en recevaient pas (2 sujets sur 635 [0,3 %]). On a observé nettement plus de cas d'élévation asymptomatique de l'amylase sérique chez les patients traités par l'EFV (600 mg) que chez les patients du groupe témoin.

Des cas d'hypertriglycéridémie — certains d'ampleur telle à prédisposer à la pancréatite — ont été signalés chez des patients recevant de l'EFV, mais aucun des patients présentant un taux élevé de triglycérides n'a souffert de pancréatite. Étant donné que les sujets n'étaient pas à jeun au moment où les taux de triglycérides ont été mesurés, on ignore la portée clinique exacte de ces données.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Peu de cas (< 1 %) de réaction d'hypersensibilité ont été observés chez les patients sous EFV dans les études cliniques.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Des cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ont été signalés chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association, y compris les constituants de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Durant la phase initiale du traitement, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes indolores ou résiduelles (p. ex. infections à *Mycobacterium avium*, cytomégalovirus, *Pneumocystis jiroveci* (PCP) et tuberculose) peut survenir chez certains patients qui répondent au traitement antirétroviral. Le cas échéant, cette réaction peut commander une évaluation plus approfondie et un traitement.

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

Appareil locomoteur

Effets sur les os

Une surveillance des os doit être envisagée chez les patients infectés par le VIH qui possèdent des antécédents de fracture pathologique ou qui sont exposés à un risque d'ostéopénie. Bien qu'on n'ait pas étudié l'effet d'un apport complémentaire en calcium et en vitamine D, un tel apport peut être bénéfique à tous les patients. Toute anomalie osseuse présumée commande des examens appropriés.

Lors d'une étude d'une durée de 144 semaines menée chez des patients qui n'avaient jamais reçu de traitement, on a observé, par rapport aux valeurs initiales, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire et de la hanche dans les deux groupes de l'étude. À la semaine 144, le pourcentage moyen de diminution de la DMO de la colonne lombaire observé chez les patients sous TDF + lamivudine + EFV était significativement plus élevé que celui observé chez les patients sous stavudine + lamivudine + EFV. Les variations de la

DMO du bassin étaient semblables dans les deux groupes. Dans les deux groupes, la plupart des changements dans la DMO se sont produits au cours des 24 à 48 premières semaines de l'étude, et cette réduction s'est maintenue jusqu'à la semaine 144. Une diminution d'au moins 5 % de la DMO de la colonne lombaire ou de 7 % de la DMO de la hanche a été observée chez 28 % des patients sous TDF contre 21 % des patients sous stavudine. Des fractures cliniquement pertinentes (excluant les fractures aux doigts ou aux orteils) ont été signalées chez 4 patients du groupe sous TDF et chez 6 patients du groupe sous stavudine. De plus, une augmentation importante des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline sérique spécifique des os, ostéocalcine sérique, télépeptide C sérique et télépeptide N urinaire) a été observée dans le groupe sous TDF par rapport au groupe sous stavudine, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement osseux. Les taux sériques de PTH et de 1,25-dihydroxyvitamine D étaient également plus élevés chez le groupe sous TDF. Sauf en ce qui a trait à la phosphatase alcaline sérique spécifique des os, les variations se sont maintenues à l'intérieur de la plage de valeurs de référence. On ignore quels effets à long terme peuvent avoir sur la santé osseuse et le risque de futures fractures les changements de la DMO et des marqueurs biochimiques liés au TDF.

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

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie du ténofovir DF.

Neurologie

Symptômes intéressant le système nerveux

Au cours des essais cliniques contrôlés, 53 % (531/1008) des patients recevant l'EFV ont signalé des effets touchant le système nerveux central (tous grades, sans égard à la causalité), comparativement à 25 % des patients des groupes témoins. Ces symptômes comprenaient, entre autres, des étourdissements (28,1 %), de l'insomnie (16,3 %), des troubles de la concentration (8,3 %), de la somnolence (7,0 %), des rêves inhabituels (6,2 %) et des hallucinations (1,2 %). Les autres symptômes ayant été signalés sont l'euphorie, la confusion, l'agitation, l'amnésie, la stupeur, des pensées anormales et la dépersonnalisation. La plupart de ces symptômes étaient légers ou modérés (50,7 %), mais 2,0 % des patients ont présenté des symptômes graves. Dans l'ensemble, 2,1 % des patients ont interrompu le traitement à cause de ces effets. La plupart du temps, ces symptômes apparaissent le premier ou le deuxième jour du traitement et disparaissent au bout de 2 à 4 semaines. Ainsi, après 4 semaines de traitement, la prévalence des symptômes touchant le système nerveux d'intensité pour le moins modérée a été de 5 % à 9 % chez les patients recevant un traitement d'association comprenant de l'EFV et de 3 % à 5 % chez les patients recevant un traitement témoin. Il convient d'informer les patients qu'il y a de bonnes chances que ces symptômes s'atténuent avec la poursuite du traitement. En outre, ils peuvent être plus faciles à tolérer lorsque le médicament est administré au coucher.

L'analyse des données à long terme d'une étude clinique (suivi médian de 180 semaines chez les patients sous EFV + zidovudine + lamivudine, de 102 semaines chez les patients sous EFV + indinavir et de 76 semaines chez les patients sous indinavir + zidovudine + lamivudine) a montré

qu'après 24 semaines de traitement, la fréquence de nouveaux symptômes touchant le système nerveux était généralement comparable chez les patients recevant de l'EFV et chez les patients du groupe témoin, dont le traitement comprenait de l'indinavir.

Les patients qui reçoivent TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doivent être informés du risque d'effets additifs sur le système nerveux central attribuable à la composante EFV lors de la prise concomitante d'alcool ou d'agents psychotropes.

Convulsions

L'emploi de cet agent commande la prudence chez les patients ayant des antécédents quelconques de convulsions. En effet, de rares cas de convulsions ont été observés — en général en présence d'antécédents médicaux connus de convulsions — chez des patients recevant de l'EFV. Dans l'ensemble, le taux de convulsions observé dans les essais cliniques contrôlés s'est élevé à 0,89 % chez les patients traités par l'EFV et à 0,63 % chez les patients des groupes témoins. Il peut être nécessaire, chez les patients qui reçoivent des anticonvulsivants principalement métabolisés par le foie, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, de surveiller les concentrations plasmatiques de ces agents à intervalles réguliers (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Effets psychiatriques

De graves réactions indésirables de nature psychiatrique ont été signalées chez des patients traités par l'EFV. Ainsi lors d'essais contrôlés menés chez 1008 patients ayant reçu l'EFV en traitement d'association pendant 2,1 ans en moyenne et chez 635 patients ayant reçu un traitement témoin pendant 1,5 an en moyenne, la fréquence des manifestations psychiatriques spécifiques graves (sans égard à la causalité) observés chez les patients recevant respectivement l'EFV et le traitement témoin a atteint les taux suivants : dépression grave (2,4 %, 0,9 %), idéation suicidaire (0,7 %, 0,3 %), tentative de suicide (0,5 %, 0 %), comportement agressif (0,4 %, 0,5 %), réactions paranoïdes (0,4 %, 0,3 %) et réactions maniaques (0,2 %, 0,3 %). Lorsque, dans le cadre d'une analyse multifactorielle des données de l'étude clinique, on a combiné et évalué collectivement des symptômes de nature psychiatrique semblables à ceux observés ci-dessus, il est apparu que le traitement comprenant de l'EFV était associé à une fréquence accrue de ce type de symptômes. Les autres facteurs associés à une fréquence accrue de ces symptômes étaient des antécédents d'usage de drogues injectables, des antécédents de troubles psychiatriques et la prise de médicaments à des fins psychiatriques au moment de l'admission à l'étude; de semblables associations ont été observées et dans le groupe sous EFV, et dans le groupe témoin. Dans l'étude AI266-006, de nouveaux symptômes psychiatriques graves sont apparus tout au long de l'étude autant chez les patients traités par l'EFV que chez les patients du groupe témoin. L'apparition d'un ou de plusieurs de ces symptômes psychiatriques a incité 1 % des patients sous EFV à abandonner ou à interrompre le traitement. Quelques cas de suicide, de délire et de comportement s'apparentant à la psychose et de catatonie ont été signalés après la commercialisation du produit, mais aucun lien de causalité avec l'EFV n'a pu être établi. En cas d'effets indésirables graves de nature psychiatrique, le patient doit consulter immédiatement un médecin. Celui-ci évaluera s'il est possible que ces symptômes soient liés à l'emploi de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et, le cas échéant, déterminera si la poursuite du traitement comporte plus de risques que de bienfaits.

Fonction rénale

Néphrotoxicité

L'émtricitabine et le ténofovir, mais pas l'EFV, sont principalement éliminés par voie rénale. Étant donné que TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est un produit d'association et que la dose individuelle des différents composants ne peut pas être modifiée, les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 mL/min ne doivent pas recevoir TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

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 TDF (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament**). La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui présentaient une maladie polysystémique 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 de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant d'amorcer le traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et de la réévaluer de nouveau lorsque les signes cliniques le justifient. On recommande également une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée et du phosphore sérique chez les patients à risque d'insuffisance rénale, y compris ceux ayant déjà eu des effets rénaux indésirables sous adéfovir dipivoxil.

L'emploi de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être évité chez les patients qui prennent des agents néphrotoxiques ou qui en ont pris récemment. Les agents néphrotoxiques comprennent entre autres, les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir et l'interleukine-2. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus de néphropathie ou des antécédents de dysfonctionnement rénal, l'administration de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR commande une prudence toute particulière. Toutefois, certains cas d'insuffisance rénale ont également été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu.

Peau

Éruptions cutanées

Étant donné que TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR contient de l'EFV, cette association n'est pas recommandée chez les patients qui ont déjà présenté une réaction cutanée menaçant le pronostic vital (comme le syndrome de Stevens-Johnson). L'administration de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être interrompue chez les patients présentant une éruption cutanée grave accompagnée de la formation de cloques, de desquamation, d'atteinte des muqueuses ou de fièvre. La reprise du traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR après la résorption d'une éruption cutanée grave ne doit être envisagée que si les avantages possibles l'emportent sur les risques, par exemple chez les patients n'ayant pas d'autre option thérapeutique. Dans le cas des éruptions cutanées de stade 1 ou 2 (système d'évaluation de l'Institut national du Cancer), l'utilisation

d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes appropriés peut rendre l'éruption plus tolérable et accélérer sa résorption. L'administration de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR peut être reprise chez les patients qui ont interrompu le traitement en raison d'une éruption cutanée de stade 1 ou 2.

Pendant les essais cliniques contrôlés, 26 % (266/1008) des patients recevant 600 mg d'EFV ont présenté un nouvel épisode d'éruption cutanée, comparativement à 17 % (111/635) des patients des groupes témoins. Des cas d'éruption cutanée associée à la formation de cloques, à une desquamation humide ou à une ulcération ont été observés chez 0,9 % (9/1008) des patients sous EFV. En général, les patients présentent des éruptions maculopapuleuses légères ou modérées qui apparaissent au cours des deux premières semaines du traitement par l'EFV (le délai médian avant l'apparition des éruptions chez les adultes a été de 11 jours). Chez la plupart des patients ayant continué à prendre l'EFV, les éruptions ont disparu en l'espace d'un mois (la durée médiane des épisodes a été de 16 jours). Le taux d'abandon du traitement pour cause d'éruption cutanée a été de 6,4 % (17/266), comparativement à 1,7 % (17/1008) pour l'ensemble des patients des essais cliniques.

Peu de cas d'éruption cutanée de stade 4 (comprenant l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la dermatite exfoliatrice) ont été observés (< 1 %) chez les patients sous EFV dans les études cliniques.

Il existe peu de données sur l'administration d'EFV à des patients dont le traitement par d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI a été interrompu. Dix-neuf patients ayant abandonné leur traitement par la névirapine en raison d'une éruption cutanée ont été traités par de l'EFV. Au cours de ce traitement par l'EFV, neuf de ces patients ont présenté une éruption cutanée légère ou modérée, et deux patients ont cessé de prendre le médicament à cause de cet effet.

Populations et cas particuliers

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

On recommande de rechercher la présence du virus de l'hépatite B (VHB) chez tous les patients infectés par le VIH avant d'amorcer un traitement antirétroviral. TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et ni son innocuité ni son efficacité n'ont été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite B ont été signalés à la suite de l'interruption d'un traitement par l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil (deux des constituants de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR) chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH. Chez certains patients infectés par le VHB et traités par l'emtricitabine, l'exacerbation de l'hépatite B a été associée à une décompensation et à une insuffisance hépatiques. La fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH et le VHB doit donc faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Le cas échéant, il pourrait être justifié d'amorcer un traitement contre l'hépatite B. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave ou de cirrhose, l'exacerbation de l'hépatite consécutive au traitement peut entraîner une décompensation hépatique. Par conséquent, l'interruption du traitement n'est pas recommandée chez ces patients si aucun traitement de rechange n'est administré contre l'hépatite B.

Femmes enceintes

L'administration d'éfavirenz durant le premier trimestre de la grossesse pouvant nuire au fœtus, les femmes qui reçoivent TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doivent pas devenir enceintes durant le traitement ni au cours des 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Une méthode de contraception de type barrière en association avec une autre méthode de contraception doit être utilisée en tout temps (p. ex. contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **TOXICOLOGIE**). Étant donné que l'EFV possède une longue demi-vie d'élimination, on recommande l'utilisation d'une méthode contraceptive adéquate pendant les 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Les femmes en âge de procréer doivent passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit être administré durant la grossesse que si les bienfaits éventuels justifient les risques potentiels pour le fœtus, par exemple si la femme enceinte ne dispose d'aucune autre option thérapeutique.

Éfavirenz : En juillet 2013, le registre des femmes enceintes sous traitement antirétroviral comptait 1067 cas prospectifs de femmes enceintes ayant été exposées à des schémas thérapeutiques contenant de l'EFV. Dans 904 cas, l'exposition a eu lieu au cours du premier trimestre. Des anomalies congénitales ont été observées chez 18 nouveau-nés sur 766 (exposition au cours du premier trimestre) et chez 3 des 160 nouveau-nés dont la mère avait été exposée au cours du deuxième ou du troisième trimestre. L'une des malformations signalées prospectivement à la suite d'une exposition au médicament au cours du premier trimestre de la grossesse était une anomalie du tube neural. Un cas unique d'anophtalmie a également été signalé de façon prospective à la suite d'une exposition à l'EFV au cours du premier trimestre de la grossesse. Toutefois, ce cas s'est manifesté par des fissures faciales obliques graves et des brides amniotiques graves, manifestations connues pour être associées à l'anophtalmie. Les résultats de 7 comptes rendus rétrospectifs concernant l'utilisation du produit après sa commercialisation faisaient état d'anomalies du tube neural, incluant la méningomyélocèle. Toutes les mères avaient été exposées à un traitement incluant l'EFV (autre que sous forme de comprimés d'association à doses fixes contenant de l'EFV) durant le premier trimestre de la grossesse. Bien qu'aucune relation de cause à effet entre ces cas et l'utilisation de l'EFV n'ait pu être établie, de semblables anomalies ont été observées lors d'études non cliniques sur l'EFV (voir **TOXICOLOGIE – Toxicologie reproductive**).

Emtricitabine : Aucune augmentation de la fréquence d'anomalies et de malformations fœtales n'a été constatée lors d'études sur la toxicité embryofœtale de la FTC dans lesquelles des souris et des lapins ont reçu une quantité entraînant une exposition (ASC) environ 60 fois et 120 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition observée chez des humains ayant reçu la dose quotidienne recommandée.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Aucun signe d'altération de la fécondité ou de lésions fœtales attribuables au ténofovir n'a été observé lors d'études sur la reproduction dans lesquelles des rats et des lapins ont reçu des doses respectivement 14 et 19 fois plus élevées, d'après la surface

corporelle, que celle utilisée chez l'humain. Lors d'une étude sur la toxicité périnatale et postnatale menée chez le rat, l'administration de doses toxiques pour la mère, à savoir 450 mg/kg et 600 mg/kg (environ 14 et 19 fois plus élevées, d'après la surface corporelle, que celle utilisée chez l'humain), a entraîné une réduction du poids des petits, une diminution de la survie et un retard de la maturation sexuelle.

Registre des femmes enceintes sous traitement antirétroviral : Afin de surveiller le pronostic fœtal chez les femmes enceintes recevant un traitement antirétroviral, y compris TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, un registre des femmes enceintes sous traitement antirétroviral a été créé. On encourage les médecins à y inscrire leurs patientes de l'une des façons suivantes :

par Internet : <http://www.apregistry.com>

par téléphone : 1 800 258-4263

par télécopieur : 1 800 800-1052

Femmes qui allaitent

À l'heure actuelle, on recommande aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter, afin d'éviter la transmission postnatale du VIH à leur enfant. Des études menées chez le rat ont montré que l'éfavirenz est excrété dans le lait. Il a également été démontré que l'EFV passe dans le lait maternel humain. Des échantillons de lait maternel prélevés lors de la première semaine après l'accouchement chez cinq mères infectées par le VIH-1 ayant reçu 200 mg de FTC et 300 mg de ténofovir montrent que ces deux agents le sont. Les nourrissons dont la mère reçoit un traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR risquent de développer une résistance virale à la FTC. On ignore quels sont les risques associés au ténofovir (y compris le risque de résistance virale au ténofovir) et les autres risques associés à la FTC chez de tels nourrissons. Étant donné le risque de transmission du VIH et de réactions indésirables graves chez les nourrissons, **les mères qui reçoivent TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doivent être averties de ne pas allaiter.**

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'ayant pas été établies chez les enfants, cet agent n'est pas recommandé chez ces patients.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Enzymes hépatiques : On recommande de surveiller les enzymes hépatiques avant et durant le traitement chez les patients atteints d'une maladie hépatique sous-jacente, y compris l'hépatite B ou C, chez ceux qui présentent une hausse marquée des transaminases ainsi que chez ceux qui reçoivent d'autres médicaments hépatotoxiques. La surveillance des enzymes hépatiques est également à envisager chez les patients qui ne présentent pas de dysfonctionnement hépatique

préexistant ou d'autres facteurs de risque (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Résultats hématologiques et biochimiques anormaux, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'association EFV + FTC + TDF a été étudiée chez 460 patients, lesquels ont reçu ces agents soit sous forme d'association fixe en comprimé (étude 073), soit en tant que composants individuels (étude 934). Les effets indésirables observés dans l'étude 934 (phase III) et l'étude 073 (phase IV) étaient généralement comparables aux effets observés lors d'études antérieures sur les composants individuels.

Les effets indésirables associés au schéma EFV + FTC + TDF ayant été signalés le plus fréquemment dans l'étude 934 étaient, jusqu'à la semaine 144, les étourdissements (25 %), les nausées (18 %) et les rêves anormaux (17 %). L'administration du schéma à l'étude a été interrompue en raison d'un effet indésirable chez 5 % des sujets (13/257) sous EFV + FTC + TDF et chez 11 % des sujets (29/254) sous lamivudine/zidovudine + EFV.

Les effets indésirables associés aux comprimés d'association éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil ayant été signalés le plus souvent par les patients traités jusqu'à 48 semaines durant l'étude 073 étaient les troubles psychiatriques (16 %), les troubles du système nerveux (13 %) et les troubles gastro-intestinaux (7 %). La majorité des effets indésirables associés à ces comprimés étaient bénins, les étourdissements (11 %) et les rêves inhabituels (7 %) étant les effets indésirables spécifiques signalés le plus souvent. Parmi les patients sous éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil, 5 % ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables, proportion qui s'est élevée à 1 % chez ceux qui ont continué à suivre leur schéma thérapeutique initial (groupe STI); la majorité des sujets qui ont cessé de prendre les comprimés d'association éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil en raison d'effets indésirables suivaient auparavant un traitement à base d'inhibiteurs de protéase, et les effets à l'origine de cette interruption, les symptômes touchant le système nerveux par exemple, concordaient avec le profil d'innocuité connu de l'EFV.

Étude 934

Étude 934 – Effets indésirables survenus au cours du 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 l'un ou l'autre des deux schémas thérapeutiques suivants : FTC + TDF administré en association avec l'éfavirenz (N = 257) ou lamivudine/zidovudine administré en association avec l'EFV (N = 254). En règle générale, les effets indésirables observés dans cette étude concordaient avec ceux ayant été observés dans d'autres études, menées chez des patients ayant ou non déjà reçu un traitement antirétroviral (Tableau 2). Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant l'association EFV + FTC + TDF étaient des symptômes d'intensité légère ou modérée, tels que des étourdissements, des nausées et la diarrhée.

Tableau 2 — Sélection d'effets indésirables survenus au cours du traitement (stades 2 et 4*) chez ≥ 3 % des patients de tous les groupes de traitement de l'étude 934 (0 – 48 semaines)

	FTC+TDF+EFV N = 257	AZT/LAMIVUDINE+EFV N = 254
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	< 1 %	5 %
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	7 %	4 %
Nausées	8 %	6 %
Vomissements	1 %	4 %
Troubles généraux et réaction au point d'administration		
Fatigue	7 %	6 %
Infections et infestations		
Sinusite	4 %	2 %
Infections des voies respiratoires supérieures	3 %	3 %
Rhinopharyngite	3 %	1 %
Troubles du système nerveux		
Somnolence	3 %	2 %
Céphalées	5 %	4 %
Étourdissements	8 %	7 %
Troubles psychiatriques		
Dépression	4 %	7 %
Insomnie	4 %	5 %
Rêves inhabituels	4 %	3 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	5 %	4 %

* Système d'évaluation du *National Cancer Institute* (NCI).

Les effets indésirables signalés par les patients ayant reçu l'association EFV + FTC + TDF pendant 144 semaines au cours de l'étude 934 étaient de nature et de gravité semblables à ceux signalés au cours des 48 premières semaines du traitement.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

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).

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

	FTC+TDF+EFV	AZT/LAMIVUDINE+EFV
	N = 257	N = 254
Toute anomalie biochimique de stade ≥ 3	25 %	22 %
Cholestérol à jeun (> 240 mg/dL)	15 %	17 %
Créatine kinase (H : > 990 U/L) (F : > 845 U/L)	7 %	6 %
Amylase sérique (> 175 U/L)	7 %	3 %
Phosphatase alcaline (> 550 U/L)	1 %	0 %
AST (H : > 180 U/L) (F : > 170 U/L)	3 %	2 %
ALT (H : > 215 U/L) (F : > 170 U/L)	2 %	2 %
Hémoglobine (< 8,0 mg/dL)	0 %	3 %
Glycémie (> 250 mg/dL)	1 %	1 %
Hématurie (> 75 GR/HPF)	2 %	2 %
Neutrophiles (< 750/mm ³)	3 %	4 %
Triglycérides à jeun (> 750 mg/dL)	4 %	2 %

* Système d'évaluation du National Cancer Institute (NCI).

GR : Globules rouges; HPF : Champ à fort grossissement.

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

Au cours des 48 semaines, 7 patients du groupe sous EFV + FTC + TDF et 5 patients du groupe sous EFV + lamivudine/zidovudine ont subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC américains (Centres pour la prévention et le contrôle des maladies) (10 et 6 patients, respectivement, au cours des 144 semaines). L'innocuité rénale, évaluée d'après les anomalies biochimiques, était semblable dans les deux groupes et aucun patient n'a interrompu son traitement en raison d'effets indésirables rénaux. Aux semaines 48 et 144, la masse adipeuse totale des membres (mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X) était significativement moins élevée dans un sous-groupe de patients sous EFV + lamivudine/zidovudine que dans le sous-groupe sous EFV + FTC + TDF (voir le tableau 4).

Tableau 4 — Étude 934 – Masse adipeuse totale des membres à la semaine 144* (absorptiométrie biphotonique à rayons X)

	FTC + TDF + EFV	AZT/3TC +EFV
Semaine 48¹	N = 51	N = 49
Masse adipeuse totale des membres (kg) moyenne ± ÉT (Médiane)	8,9 ± 5,4 (7,4)	6,9 ± 3,9 (6,0)
Semaine 144²	N = 145	N = 124
Masse adipeuse totale des membres (kg) moyenne ± ÉT (Médiane)	9,2 ± 5,4 (7,9)	6,5 ± 4,4 (5,4)
Variation entre les semaines 48 et 144³	N = 48	N = 38
Masse adipeuse totale des membres (kg) moyenne ± ÉT (Médiane)	1,1 ± 1,9 (0,9)	-1,1 ± 1,7 (-0,8)

* Données initiales manquantes.

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

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

3 $p < 0,001$ pour la comparaison entre les groupes; $p < 0,001$ pour la comparaison à l'intérieur des groupes

Lipides

Dans l'étude 934 à la semaine 144, l'augmentation moyenne des concentrations de triglycérides à jeun par rapport aux valeurs initiales était de 4 mg/dL dans le groupe sous TDF + FTC + EFV et de 36 mg/dL dans le groupe sous zidovudine/lamivudine + EFV. En ce qui a trait aux concentrations de cholestérol total, LDL et HDL à jeun, l'augmentation moyenne par rapport aux valeurs initiales était, respectivement, de 24 mg/dL, 13 mg/dL et 10 mg/dL pour le groupe sous TDF et de 36 mg/dL, 16 mg/dL et 12 mg/dL, respectivement, pour le groupe sous zidovudine/lamivudine. La différence entre les groupes de traitement a atteint le seuil de signification statistique pour les triglycérides à jeun ($p = 0,047$) et pour le cholestérol sérique total à jeun ($p = 0,005$).

Effets hépatiques

Dans l'étude 934, 10 patients sous EFV + FTC + TDF et 16 patients sous EFV + une dose fixe de zidovudine/lamivudine étaient séropositifs quant aux anticorps anti-hépatite C. Parmi ces patients co-infectés par le VHC, l'un d'eux (1/10), dans le groupe sous EFV + FTC + TDF, a présenté une élévation de l'ALT et de l'AST supérieure à $5 \times$ LSN au cours des 144 semaines. L'un des patients (1/16) du groupe à dose fixe de zidovudine/lamivudine a également présenté une élévation de l'ALT de plus de cinq fois la LSN au cours des 144 semaines, et l'un des patients (1/16) du groupe sous zidovudine/lamivudine à dose fixe a présenté une élévation de l'AST dépassant de plus de cinq fois la LSN au cours des 144 semaines. Neuf patients sous EFV + FTC + TDF et 4 patients sous EFV + une dose fixe de zidovudine/lamivudine étaient séropositifs quant à l'antigène de surface de l'hépatite B. Aucun d'entre eux n'a présenté d'élévation des taux d'ALT et d'AST au-delà de $5 \times$ LSN pendant les 144 semaines. Aucun des patients co-infectés par le VHB et/ou le VHC ne s'est retiré de l'étude en raison de troubles hépatobiliaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique et Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Étude 073

Dans l'étude 073, des patients ayant présenté une suppression virologique stable sous traitement antirétroviral et n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil sous forme de comprimé d'association, l'autre devant continuer à suivre son schéma initial. En général, les effets indésirables observés dans l'étude 073 étaient comparables aux effets observés dans l'étude 934 et à ceux observés avec les composants individuels des comprimés d'éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil lorsque chaque composant était administré en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Dans une étude ouverte de ce genre, où les sujets changent de traitement, certains d'entre eux peuvent présenter un effet indésirable ou une anomalie biochimique lorsqu'ils passent à un nouveau traitement plutôt que de continuer à suivre leur schéma initial.

Les effets indésirables survenus au cours du traitement, comme les symptômes touchant le système nerveux, ont été plus fréquents chez les sujets qui ont changé de traitement (traitement de substitution : éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil sous forme de comprimé d'association) que chez ceux qui ont continué à suivre leur schéma initial (groupe STI). Concordant avec le profil d'innocuité connu de l'EFV, de tels effets sont à prévoir chez les sujets recevant pour la première fois un schéma thérapeutique comprenant de l'EFV.

Tableau 5 — Sélection d'effets indésirables survenus au cours du traitement chez ≥ 3 % des sujets de tous les groupes de traitement lors de l'étude 073 (0 – 48 semaines)

	FTC + TDF + EFV	STI
	N = 203	N = 97
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	3 %	0 %
Nausées	3 %	2 %
Troubles du système nerveux		
Somnolence	3 %	0 %
Étourdissements	11 %	1 %
Troubles psychiatriques		
Insomnie	4 %	0 %
Rêves inhabituels	7 %	0 %

En général, les anomalies biochimiques observées dans le groupe sous éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil dans l'étude 073 (Tableau 6) se comparaient à celles observées dans l'étude 934.

Tableau 6 — Anomalies biochimiques (stade ≥ 3 * signalées chez ≥ 1 % des sujets de tous les groupes de traitement lors de l'étude 073 (0 – 48 semaines)

	FTC + TDF + EFV	STI
	N = 203	N = 97
Toute anomalie biochimique de stade ≥ 3	9 %	15 %
Cholestérol à jeun (> 300 mg/dL)	< 1 %	2 %
Amylase sérique (> 200 U/L)	3 %	2 %
AST (H : > 180 U/L) (F : > 170 U/L)	1 %	1 %
ALT (H : > 215 U/L) (F : > 170 U/L)	2 %	0 %
Hémoglobine (< 7,5 g/dL)	0 %	1 %
Glycémie (> 250 mg/dL)	1 %	1 %
Neutrophiles (< 750/mm ³)	0 %	1 %
Triglycérides à jeun (> 750 mg/dL)	2 %	2 %
Bilirubine totale (> 3 mg/dL)	0	7 %

* Système d'évaluation du National Cancer Institute (NCI).

Outre les effets indésirables signalés lors des études 934 (Tableau 2) et 073 (Tableau 5), les effets indésirables suivants ont été signalés lors d'études cliniques portant sur l'EFV, la FTC ou le TDF en association avec d'autres agents antirétroviraux. Cette liste n'est pas exhaustive. Pour de plus amples renseignements sur l'innocuité de l'EFV, de la FTC ou du TDF, reportez-vous aux monographies de ces produits.

Éfavirenz : Les effets indésirables les plus importants observés chez les patients traités par l'EFV sont les symptômes touchant le système nerveux, les symptômes de nature psychiatrique et les éruptions cutanées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les effets indésirables d'intensité modérée ou grave signalés chez ≥ 2 % des patients traités par l'EFV dans trois essais cliniques contrôlés comprenaient les suivants : douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, insomnie, étourdissements, troubles de la concentration, nervosité, fatigue, douleurs, rêves inhabituels, céphalées, dépression, éruption cutanée, somnolence, lipodystrophie et prurit.

D'autres effets secondaires d'intensité modérée ou grave ayant été signalés chez moins de 2 % des patients lors de toutes les études de phases II et III sont présentés ci-dessous. Sont également inclus certains effets signalés spontanément après la commercialisation du produit.

Organisme entier : intolérance à l'alcool, réactions allergiques, asthénie, fièvre, bouffées vasomotrices, symptômes pseudogrippaux, malaises, douleurs, œdème périphérique, syncope, dérèglement de la température corporelle, douleur au flanc, réactions d'hypersensibilité. Répartition anormale/accumulation de tissu adipeux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Lipodystrophie**).

Appareil cardiovasculaire : arythmies, bouffées vasomotrices, palpitations, tachycardie, thrombophlébite, hypertension, insuffisance cardiaque, douleur thoracique.

Systèmes nerveux central et périphérique : ataxie, confusion, convulsions, troubles de la coordination, migraines, névralgie, paresthésie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, trouble de l'élocution, stupeur, tremblements, parésie neuromusculaire, réactions paranoïdes.

Appareil digestif : xérostomie, pancréatite, constipation, malabsorption.

Fonctions hépatique et biliaire : hausse des enzymes hépatiques (y compris l'ALT, l'AST et la GGT), hépatite, jaunisse, hépatomégalie (voir **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**).

Métabolisme et nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycémie.

Effets divers : thrombocytopenie, protéinurie, anémie, pancytopenie, sudation accrue.

Troubles psychiatriques : comportement agressif, pensées anormales, aggravation de la dépression, agitation, idées délirantes, amnésie, anxiété, apathie, délire, dépersonnalisation, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, réactions maniaques, psychose, névrose, paranoïa, suicide, idées suicidaires, tentative de suicide, catatonie.

Appareil respiratoire : asthme, apnée, dyspnée.

Peau et annexes cutanées : acné, alopecie, eczéma, folliculite, desquamation, urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, verrues, onychopathie, troubles cutanés, réactions de photosensibilité.

Sens : troubles de la vue, diplopie, glaucome, iritis, parosmie, dysgueusie, acouphènes.

Appareil urinaire : polyurie.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de l'Éfavirenz.

Emtricitabine et ténofovir : Les effets indésirables observés lors des essais cliniques chez au moins 3 % à 5 % des patients sous FTC ou TDF en association avec d'autres agents antirétroviraux comprennent les suivants : anorexie, anxiété, arthralgie, asthénie, augmentation de la toux, troubles dépressifs, dyspepsie, fièvre, flatulence, myalgie, douleurs, douleurs abdominales, dorsalgie, douleur thoracique, paresthésie, neuropathie périphérique (incluant la névrite périphérique et la neuropathie), pneumonie, rhinite, rougeurs (p. ex. rash, prurit, éruptions maculopapuleuses, vésiculobulleuses et pustuleuses, urticaire et réactions allergiques), transpiration et perte de poids. On a rapporté une fréquence plus élevée de changements de coloration de la peau chez les patients sous FTC.

Les modifications de la couleur de la peau, qui se manifestent par une hyperpigmentation des paumes et/ou de la plante des pieds, étaient généralement légères et asymptomatiques, et leur portée clinique était faible. On en ignore le mécanisme. Outre les anomalies biochimiques observées dans le cadre de l'étude 934 (Tableau 3), des hausses de grade 3 ou 4 des taux de bilirubine ($> 2,5 \times \text{LSN}$), d'amylase pancréatique ($> 2,0 \times \text{LSN}$), de glucose sérique (< 40 ou $> 250 \text{ mg/dL}$), de lipase sérique ($> 2,0 \times \text{LSN}$) et de glucose urinaire ($\geq 3+$) ont été observées

chez ≤ 3 % des patients sous FTC ou sous TDF en association avec d'autres antirétroviraux au cours d'études cliniques. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter les monographies du ténofovir DF et de l'emtricitabine.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

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

Éfavirenz

Les autres effets indésirables^a signalés après la commercialisation comprennent :

<i>Troubles auriculaires et labyrinthiques</i>	Vertige
<i>Troubles endocriniens</i>	Gynécomastie
<i>Troubles ophtalmologiques</i>	Vue brouillée
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
<i>Troubles de l'appareil locomoteur</i>	Rhabdomyolyse
<i>Troubles du système nerveux</i>	Troubles de la coordination cérébelleuse et de l'équilibre
<i>Troubles psychiatriques</i>	Névrose
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	Hausse de la CPK
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	Dermatite photoallergique

Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation du médicament, certains chez des patients qui ne présentaient pas une maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables, et d'autres caractérisés par une progression fulminante, évoluant parfois vers la nécessité d'une greffe ou le décès.

D'autres cas de pancréatite ont également été signalés pendant la pharmacovigilance. Veuillez consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**.

Emtricitabine

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance, sans égard à la causalité; certains n'ont été signalés qu'une seule fois.

^a Effets indésirables qui ne sont pas déjà inclus dans la section **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Éfavirenz**.

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

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

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

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Une réaction inflammatoire aux agents pathogènes infectieux (actifs ou inactifs) peut survenir chez les porteurs du VIH qui présentent une immunodéficience grave au début du traitement antirétroviral. Des maladies auto-immunes ont également été signalées à l'occasion d'une reconstitution immunitaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Exacerbations de l'hépatite après l'interruption du traitement

Produits contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine : Des signes cliniques et biochimiques d'exacerbation de l'hépatite ont été observés après l'interruption du traitement chez des patients co-infectés par le virus du VIH et le virus de l'hépatite B (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations et cas particuliers – Patients infectés par le VIH et par le virus de l'hépatite B**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses décrites dans le tableau 7 sont fondées sur des études portant sur les composants de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR (EFV FTC ou TDF) en tant qu'agents individuels ou sont des interactions médicamenteuses potentielles. Ce tableau présente les interactions médicamenteuses potentiellement importantes, mais ne rend pas nécessairement compte de toutes les interactions potentielles.

Tableau 7 — Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²

Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration³	Commentaire clinique
<i>Agents antirétroviraux</i>		
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	↑ ténofovir	On ne dispose pas de données suffisantes pour faire une recommandation quant à la dose d'atazanavir ou d'atazanavir/ritonavir à utiliser avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. L'EFV et le TDF ont tous deux entraîné une diminution de la concentration plasmatique d'atazanavir. On a montré que l'atazanavir fait augmenter les concentrations de ténofovir. Par conséquent, l'administration concomitante d'atazanavir et de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas recommandée.

Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration ³	Commentaire clinique
Inhibiteur de la protéase : Fosamprénavir calcique	↓ amprénavir	Fosamprénavir (non accentuée) : On n'a pas déterminé quelles doses de fosamprénavir et de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR peuvent être administrées en concomitance sans danger tout en étant efficaces. Fosamprénavir/ritonavir : On recommande l'administration d'une dose additionnelle de 100 mg/jour (300 mg au total) de ritonavir lorsque TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est administré avec l'association fosamprénavir/ritonavir une fois par jour. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de ritonavir lorsque TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est administré en association avec le fosamprénavir et le ritonavir, deux fois par jour.
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	↓ indinavir	On ignore quelle est la dose optimale de l'indinavir lorsqu'il s'agit d'administrer cet agent en association avec l'EFV. Porter la dose d'indinavir à 1000 mg toutes les 8 heures ne compense pas l'augmentation du métabolisme de l'indinavir induite par l'EFV.
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↑ ténofovir	On ne dispose pas de données suffisantes pour faire une recommandation quant à la dose de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. En raison de la présence d'EFV dans TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR (pour plus de renseignements, veuillez consulter la monographie de l'éfavirenz) un ajustement de la dose de lopinavir/ritonavir doit être considéré en cas d'utilisation concomitante. On doit en outre surveiller l'apparition d'effets indésirables associés au ténofovir. L'administration de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être interrompue chez les patients qui présentent des effets indésirables associés au ténofovir.
Antagoniste du corécepteur CCR5 : Maraviroc	↓ maraviroc	Consulter la monographie de produit du maraviroc pour connaître les recommandations relatives à l'administration de ce médicament en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine : Raltégravir	↓ raltégravir	L'éfavirenz n'a pas eu d'effet important du point de vue clinique sur la pharmacocinétique du raltégravir.
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	↑ ritonavir ↑ éfavirenz	L'administration concomitante de 500 mg de ritonavir q12h et de 600 mg d'EFV une fois par jour a été associée à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables cliniques (p. ex. étourdissements, nausées, paresthésie) et de résultats anormaux des épreuves de laboratoire (hausse des enzymes hépatiques). On recommande de surveiller les enzymes hépatiques lorsque TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est utilisé en association avec le ritonavir.
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir	↓ saquinavir	Ne devrait pas être utilisé comme seul inhibiteur de la protéase en association avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration ³	Commentaire clinique
INTI Didanosine	↑ didanosine	L'augmentation des concentrations de didanosine pourrait potentialiser la survenue d'événements indésirables associés à la didanosine, y compris la pancréatite et la neuropathie. Chez les adultes de ≥ 60 kg, la dose de didanosine EC doit être réduite à 250 mg en cas d'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Chez les patients de < 60 kg et dont la clairance de la créatinine est ≥ 60 mL/min, la dose recommandée de ddi-EC est de 200 mg. On ne dispose d'aucune donnée permettant de recommander un ajustement posologique de la didanosine chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min. L'administration conjointe de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et de didanosine doit être faite avec prudence, et les patients qui reçoivent cette combinaison doivent être surveillés de près, au cas où des effets indésirables associés à la didanosine surviendraient. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de la didanosine.
Agents antiviraux contre le VHC		
Inhibiteur de NS5A / Inhibiteur de protéase NS3/4A Elbasvir/grazoprévir	↓ elbasvir ↓ grazoprévir	L'administration concomitante d'éfavirenz et d'elbasvir/grazoprévir a réduit l'ASC et la C _{max} de l'elbasvir de 54 % et 45 %, respectivement, et a réduit l'ASC et la C _{max} du grazoprévir de 83 % et 87 %, respectivement, comparativement à l'elbasvir/grazoprévir administré seul. L'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/ TENOFOVIR avec elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée [voir CONTRE-INDICATIONS] parce qu'elle peut entraîner une perte de réponse virologique à l'elbasvir/grazoprévir. Cette perte est due à des baisses importantes des concentrations plasmatiques de l'elbasvir et du grazoprévir causées par une induction de CYP3A4. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter l'information posologique sur elbasvir/grazoprévir.
Inhibiteur de la protéase NS3/4A / Inhibiteur de NS5A : Glécaprévir/pibrentasvir	↓ glécaprévir ↓ pibrentasvir ↔ éfavirenz	L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et d'éfavirenz peut abaisser considérablement les concentrations plasmatiques de glécaprévir et de pibrentasvir, ce qui réduit leur effet thérapeutique. L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir et de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas recommandée. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de Maviret ^{MD} (glécaprévir/pibrentasvir).
Inhibiteur du NS5A/Inhibiteur de la polymérase NS5B : Lédipasvir/sofosbuvir	↑ ténofovir	Les concentrations plasmatiques de ténofovir ont accusé une augmentation (↑ 98 % de l'ASC, ↑ 79 % de la C _{max} et ↑ 163 % de la C _{min}) lorsque l'association éfavirenz/emtricitabine/ténofovir a été administrée en concomitance avec l'association lédipasvir/sofosbuvir plutôt que seule. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ou de l'association lédipasvir/sofosbuvir, mais on doit surveiller les effets indésirables du TDF chez les patients qui reçoivent ces deux associations en concomitance.

Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration ³	Commentaire clinique
Inhibiteur de la polymérase NS5B/Inhibiteur du NS5A : Sofosbuvir/velpatasvir	↑ ténofovir ↓ velpatasvir	L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir en comprimés a entraîné une augmentation de l'ASC, de la C _{max} et de la C _{min} du ténofovir de 81 %, 77 % et 121 %, respectivement, comparativement aux comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir administrés seuls, et une diminution de l'ASC, de la C _{max} et de la C _{min} du velpatasvir de 53 %, 47 % et 57 %, respectivement, comparativement au sofosbuvir/velpatasvir administré seul. L'administration concomitante d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir en comprimés et de sofosbuvir/velpatasvir n'est pas recommandée.
Inhibiteur de la polymérase NS5B/Inhibiteur du NS5A/NS3/Inhibiteur du 4A : Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir	<input type="checkbox"/> ténofovir ⁵ ↓ velpatasvir ⁵ ↓ voxilaprèvir ⁵	Il a été démontré que l'administration d'EFV en concomitance avec un régime posologique contre le VHC contenant du velpatasvir réduisait l'exposition au velpatasvir. L'exposition au ténofovir devrait augmenter et l'exposition au velpatasvir et au voxilaprèvir devrait diminuer avec l'administration d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir en concomitance avec sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir. L'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR avec sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir n'est pas recommandée.
Inhibiteur de la polymérase NS5B Sofosbuvir	<input type="checkbox"/> ténofovir	L'administration concomitante de sofosbuvir et d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir a entraîné une augmentation de la C _{max} du ténofovir de 25 %, comparativement à l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir administré seul. La coadministration du sofosbuvir n'a pas modifié l'ASC et la C _{min} du ténofovir. Aucune adaptation posologique de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ou de sofosbuvir n'est requise.
Inhibiteur de la protéase : Siméprèvir	↓ siméprèvir ¹ ↔ éfavirenz ¹	L'administration concomitante de siméprèvir et d'EFV a entraîné une baisse significative des concentrations plasmatiques de siméprèvir (ASC : ↓ 71 %, C _{max} : ↓ 51 %, C _{min} : ↓ 91 %) attribuable à l'induction du CYP3A par l'EFV. Cette baisse peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique du siméprèvir. L'administration concomitante de siméprèvir et de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas recommandée. On doit envisager d'autres options thérapeutiques. Consulter les renseignements thérapeutiques sur le siméprèvir pour plus d'information.
Autres agents		
Anticoagulants : Warfarine Acénocoumarol	↑ ou ↓ warfarine ↑ ou ↓ acénocoumarol	L'EFV peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques et des effets anticoagulants. On recommande de surveiller le RNI.
Anticonvulsivants : Carbamazépine	↓ carbamazépine ↓ éfavirenz	On recommande de surveiller périodiquement les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Données insuffisantes pour émettre des recommandations posologiques concernant TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Considérer l'emploi d'un autre traitement anticonvulsivant.
Anticonvulsivants : Phénytoïne Phénobarbital	↓ anticonvulsivant ↓ éfavirenz	Possibilité de réduction des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant et/ou de l'EFV. On recommande de surveiller périodiquement les concentrations plasmatiques de

Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration ³	Commentaire clinique
		l'anticonvulsivant.
Antidépresseurs : Bupropion	↓ bupropion	On croit que l'effet de l'EFV sur la concentration de bupropion résulte d'une induction du métabolisme du bupropion. L'ajustement de la dose de bupropion doit être fondé sur la réponse clinique, mais il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'EFV.
Sertraline	↓ sertraline	Il peut s'avérer nécessaire de rajuster la dose de sertraline, afin d'obtenir l'effet clinique souhaité. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé, on a noté une augmentation de la fréquence des modifications de la concentration chez les sujets recevant de la sertraline en concomitance avec de l'EFV.
Antifongiques : Itraconazole	↓ itraconazole ↓ hydroxy- itraconazole	Voir la section CONTRE-INDICATIONS pour les autres antifongiques. Étant donné qu'aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour l'itraconazole, on recommande d'envisager l'utilisation d'un autre antifongique.
Posaconazole	↓ posaconazole	À moins que les avantages pour le patient ne l'emportent sur les risques, éviter l'utilisation concomitante de posaconazole et de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
Kétoconazole	↓ kétoconazole	Aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et le kétoconazole n'a été effectuée. L'éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques du kétoconazole.
Anti-infectieux : Clarithromycine	↓ clarithromycine ↑ 14-OH clarithromycine	Il faut envisager d'autres options que les antibiotiques macrolides en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. La portée clinique de cette interaction est inconnue. Chez des volontaires non infectés, 46 % des sujets ont présenté une éruption cutanée au cours du traitement par l'EFV et la clarithromycine. Aucun ajustement posologique de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est recommandé en cas d'administration concomitante de clarithromycine. Envisager l'emploi d'un autre anti-infectieux, par exemple l'azithromycine, au lieu de la clarithromycine. Les interactions entre l'EFV et les macrolides n'ont pas été étudiées pour tous les agents de cette classe d'antibiotiques.
Antipaludiques : Artéméter/luméfantrine ⁴	↓ artéméter ↓ dihydroartémisinine ↓ luméfantrine	Il faut envisager d'autres options que les antibiotiques macrolides en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. L'administration d'EFV avec l'association artéméter/luméfantrine a entraîné une diminution de l'exposition à l'artéméter, à la dihydroartémisinine (métabolite actif de l'artéméter) et à la luméfantrine. On n'a pas observé d'effet significatif sur l'exposition à l'EFV. Comme la diminution des concentrations d'artéméter, de dihydroartémisinine ou de luméfantrine peut provoquer une réduction de l'efficacité antipaludique, la prudence est de mise lorsque l'association éfavirenz/emtricitabine/ténofovir est administrée en concomitance avec des comprimés d'artéméter/luméfantrine.
Antipaludiques :	↓ atovaquone	L'administration concomitante d'EFV avec l'association

Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration³	Commentaire clinique
Atovaquone/proguanil	↓ proguanil	atovaquone/proguanil a entraîné une diminution de l'exposition à l'atovaquone et au proguanil. Comme la diminution des concentrations d'atovaquone et de proguanil peut provoquer une réduction de l'efficacité antipaludique, l'administration concomitante doit être évitée dans la mesure du possible.
Antimycobactérien : Rifabutine	↓ rifabutine	Augmenter la dose quotidienne de 50 %. Si la rifabutine fait partie d'un schéma thérapeutique administré 2 ou 3 fois par semaine, envisager d'en doubler la dose.
Antimycobactérien : Rifampine	↓ éfavirenz	Lorsque TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est administré en concomitance avec de la rifampine à des adultes de 50 kg ou plus, on recommande d'administrer une dose d'EFV additionnelle de 200 mg/jour (800 mg au total).
Bloqueur des canaux calciques : Diltiazem Autres (p. ex. félodipine, nifédipine, vérapamil)	↓ diltiazem ↓ désacetyldiltiazem ↓ N-monodes-méthyl diltiazem ↓ bloqueurs des canaux calciques	Les concentrations de diltiazem diminuent de façon marquée lors de l'administration concomitante d'EFV. Les concentrations d'éfavirenz diminuent aussi, mais dans une moindre proportion (voir les tableaux 9 et 10). Surveiller les patients de près, afin de déceler, le cas échéant, une diminution des effets du diltiazem et une augmentation de la fréquence des effets indésirables de l'éfavirenz et des anomalies des épreuves de laboratoire qui lui sont associées. Consulter la monographie de produit du diltiazem pour connaître les recommandations concernant l'ajustement posologique approprié. Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les interactions possibles entre l'EFV et les autres bloqueurs des canaux calciques qui sont des substrats du CYP3A4. Il est possible que les concentrations plasmatiques du bloqueur des canaux calciques chutent. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse clinique (consulter la monographie de produit du bloqueur des canaux calciques).
Immunosuppresseurs : Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	↓ cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	Étant donné que l'EFV produit une induction du CYP3A4, la concentration plasmatique des immunosuppresseurs métabolisés par cette isoenzyme peut être plus faible lors d'un traitement concomitant. Par contre, on ne s'attend pas à ce que les immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 aient un effet sur l'exposition à l'EFV. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de FTC/TDF et de tacrolimus. Un ajustement posologique de l'immunosuppresseur peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. On recommande de surveiller de près les concentrations de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines (jusqu'à ce qu'elles soient stables) au moment où le traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR commence ou prend fin.
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase : Atorvastatine Pravastatine Simvastatine	↓ atorvastatine ↓ pravastatine ↓ simvastatine	Diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine, de pravastatine et de simvastatine avec l'administration d'EFV. Consulter la monographie de produit à propos de l'inhibiteur de l'HMG Co-A réductase pour connaître les recommandations concernant la personnalisation de la dose.
Contraceptif hormonal : Oral :		La patiente doit utiliser une méthode de contraception fiable de type barrière en plus des contraceptifs hormonaux.

Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration ³	Commentaire clinique
Éthinylœstradiol/ norgestimate Implant : Étonogestrel	↓ métabolites actifs du norgestimate ↓ étonogestrel	L'éfavirenz n'a pas eu d'effet sur les concentrations d'éthinylœstradiol, mais il a entraîné une réduction importante des concentrations de progestatifs (norelgestromine et lévonorgestrel). La portée clinique de ces effets est inconnue. L'association éthinylœstradiol/norgestimate n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'EFV. Les interactions entre l'étonogestrel et l'EFV n'ont pas été étudiées. On peut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques d'étonogestrel (induction du CYP3A4). Quelques cas d'échec de la contraception par l'étonogestrel ont été signalés après la commercialisation chez des patientes traitées par l'EFV.
Analgesique narcotique : Méthadone	↓ méthadone	L'administration concomitante de l'EFV chez des patients infectés par le VIH ayant des antécédents d'usage de drogues injectables a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone et des signes de sevrage aux opiacés. On devrait suivre l'état des patients pour déceler tout signe de sevrage et pour majorer la dose de méthadone, selon les besoins, afin d'atténuer les symptômes de sevrage.

1. Voir les tableaux 8 à 11.

2. Ce tableau n'est pas exhaustif.

3. ↑ = augmentation des concentrations; ↓ = diminution des concentrations; ↔ = absence d'effet sur les concentrations

4. Non commercialisé au Canada

5. Aucune étude avec sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir n'a été effectuée. Les interactions indiquées sont celles prévues en se basant sur une étude des interactions avec sofosbuvir/velpatasvir.

Éfavirenz

Comme on l'a montré *in vivo*, l'éfavirenz induit les enzymes hépatiques, ce qui augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2B6. Les études *in vitro* ont quant à elles montré que l'EFV inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 dans l'intervalle des concentrations plasmatiques. L'administration concomitante d'EFV et de médicaments métabolisés principalement par ces isoenzymes peut entraîner une modification de la concentration plasmatique de ces derniers, et donc imposer un ajustement posologique approprié.

Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 (p. ex. le phénobarbital, la rifampine, la rifabutine) devraient en principe augmenter la clairance de l'EFV, et donc en abaisser les concentrations plasmatiques.

Les données sur la possibilité d'une interaction pharmacodynamique entre l'EFV et les médicaments qui allongent l'intervalle QTc sont limitées. L'allongement de l'intervalle QTc a été observé avec l'utilisation de l'EFV (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il faut envisager d'autres options que TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR lors de l'administration en concomitance avec un médicament présentant un risque connu de provoquer une torsade de pointes.

Des études d'interactions médicamenteuses ont été effectuées avec l'EFV et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés de façon concomitante ou qui sont fréquemment

utilisés pour étudier les interactions pharmacocinétiques. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre l'EFV d'une part, et la zidovudine, la lamivudine, l'azithromycine, le fluconazole, le lorazépam, la cétirizine, la paroxétine ou le sofosbuvir, d'autre part. L'administration d'une dose unique de famotidine ou d'un antiacide à base d'aluminium, de magnésium et de siméthicone n'a entraîné aucun effet sur l'exposition à l'EFV. Le tableau 8 présente les effets d'autres médicaments sur la C_{max} et l'ASC de l'EFV et le tableau 9, les effets de l'EFV sur la C_{max} et l'ASC d'autres médicaments lors d'un traitement concomitant (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Mises à part les études sur la lamivudine, la zidovudine et le TDF, aucune étude spécifique sur les interactions entre l'EFV et les autres INTI n'a été effectuée. L'administration d'EFV et de TDF en concomitance plutôt que seuls n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de l'EFV et du TDF à l'état d'équilibre. Du reste, comme le métabolisme des INTI et celui de l'EFV procèdent de voies différentes, il est peu probable que ces deux types d'agent se disputent les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination. On ne s'attend donc pas à observer des interactions significatives sur le plan clinique.

Tableau 8 — Effet des médicaments administrés en concomitance sur la C_{max} , l'ASC et la C_{min} plasmatiques de l'EFV

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'EFV(mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques de l'EFV ¹		
				C_{max}	ASC	C_{min}
Atazanavir ⁴	400 mg par jour × 20 jours	600 mg par jour, jours 7-20	—	↔	↔	s.o.
Indinavir	800 mg q8h × 14 jours	200 mg × 14 jours	11	↔	↔	↔
Lédipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg par jour × 10 jours	600 mg par jour × 10 jours	15	↔	↔	↔
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/100 mg <i>qd</i>	600 mg <i>qd</i>	15	↔	↔	↔
Sofosbuvir	400 mg par jour × 10 jours	600 mg par jour × 10 jours	16	↔	↔	↔
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg q12h × 9 jours	600 mg × 9 jours	11, 12 ²	↔	↓ 16	↓ 16
Nelfinavir	750 mg q8h × 7 jours	600 mg × 7 jours	10	↓ 12	↓ 12	↓ 21
Ritonavir	500 mg q12h × 8 jours	600 mg × 10 jours	9	↑ 14	↑ 21	↑ 25
Saquinavir CGM ³	1200 mg q8h × 10 jours	600 mg × 10 jours	13	↓ 13	↓ 12	↓ 14
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	600 mg × 14 jours	30	↔	↔	↔
Bocéprévir	800 mg <i>tid</i> × 6 jours	600 mg <i>tid</i> × 16 jours	12	↑ 11	↑ 20	s.o.
Siméprévir	150 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	23	↔	↔	↔
Clarithromycine	500 mg q12h × 7 jours	400 mg × 7 jours	12	↑ 11	↔	↔
Azithromycine	Dose unique de	400 mg ×	14	↔	↔	↔

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'EFV(mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques de l'EFV ¹		
				C _{max}	ASC	C _{min}
	600 mg	7 jours				
Rifabutine	300 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	11	↔	↔	↓ 12
Rifampine	600 mg × 7 jours	600 mg × 7 jours	12	↓ 20	↓ 26	↓ 32
Antiacide : Hydroxyde d'aluminium 400 mg Hydroxyde de magnésium 400 mg + siméthicone 30 mg	Dose unique de 30 mL	Dose unique de 400 mg	17	↔	↔	s.o.
Carbamazépine	200 mg par jour × 3 jours, 200 mg bid × 3 jours, puis 400 mg par jour × 15 jours	600 mg × 35 jours	14	↓ 21	↓ 36	↓ 47
Paroxétine	20 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	12	↔	↔	↔
Sertraline	50 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	13	↑ 11	↔	↔
Fluconazole	200 mg × 7 jours	400 mg × 7 jours	10	↔	↑ 16	↑ 22
Itraconazole	200 mg q12h × 14 jours	600 mg × 28 jours	16	↔	↔	↔
Voriconazole	400 mg po q12h × 1 jour, puis 200 mg po q12h × 8 jours	400 mg × 9 jours	—	↑ 38	↑ 44	s.o.
	300 mg po q12h jours 2-7	300 mg × 7 jours	—	↓14 ⁵	↔ ⁵	s.o.
	400 mg po q12h jours 2-7	300 mg × 7 jours	—	↔ ⁵	↑17 ⁵	s.o.
Diltiazem	240 mg × 14 jours	600 mg × 28 jours	12	↑ 16	↑ 11	↑ 13
Cétirizine	Dose unique de 10 mg	600 mg × 10 jours	11	↔	↔	↔
Famotidine	Dose unique de 40 mg	Dose unique de 400 mg	17	↔	↔	s.o.
Atorvastatine	10 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	14	↔	↔	↔
Pravastatine	40 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	11	↔	↔	↔
Simvastatine	40 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	14	↓ 12	↔	↓ 12

1. ↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Absence de variation.

2. Groupes parallèles; N pour EFV + lopinavir/ritonavir, N pour EFV seul.

3. Capsule de gélatine molle.

4. La comparaison avec les données historiques suggère que l'atazanavir ne modifie pas la pharmacocinétique de l'EFV.
5. Par rapport à l'administration d'EFV à l'état d'équilibre (600 mg une fois par jour pendant 9 jours).

Tableau 9 — Effet de l'EFV sur la C_{max}, l'ASC et la C_{min} plasmatiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'EFV (mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance ¹		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir	400 mg par jour avec un repas léger, jours 1-20	600 mg par jour avec un repas léger, jours 7-20	27	↓ 59	↓ 74	↓ 93
	400 mg par jour, jours 1-6, puis 300 mg par jour, jours 7-20 avec 100 mg de ritonavir par jour et un repas léger	600 mg par jour 2 h après l'atazanavir et le ritonavir, jours 7-20	13	↑ 14 ³	↑ 39 ³	↑ 48 ³
	300 mg par jour/ritonavir 100 mg par jour, jours 1-10 (après-midi), puis 400 mg par jour/ritonavir 100 mg par jour, jours 11-24 (après-midi) (en concomitance avec l'EFV)	600 mg par jour, jours 11-24 (après-midi)	14	↑ 17 %	↔	↓ 42
Indinavir	1000 mg q8h × 10 jours	600 mg × 10 jours	20			
	Dose du matin			↔ ⁴	↓ 33 ⁴	↓ 39 ⁴
	Dose de l'après-midi			↔ ⁴	↓ 37 ⁴	↓ 52 ⁴
	Dose en soirée			↓ 29 ⁴	↓ 46 ⁴	↓ 57 ⁴
Indinavir/ritonavir	Indinavir 800 mg + ritonavir 100 mg q12h, jours 1-29	600 mg, jours 15-29		↓ 17 ⁵	↓ 25 ⁵	↓ 50 ⁵
Lédipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg par jour × 10 jours	600 mg par jour × 10 jours	15	↓ 34	↓ 34	↓ 34
Lédipasvir				↔	↔	s.o.
Sofosbuvir				↔	↔	↔
GS-331007 ¹⁰				↔	↔	↔
Sofosbuvir	400/100 mg qd	600 mg qd	14	↑ 38	↔	NA
GS-331007 ¹⁰				↔	↔	↔
Velpatasvir				↓ 47	↓ 53	↓ 57
Sofosbuvir	400 mg par jour × 10 jours	600 mg par jour × 10 jours	16	↓ 19	↔	s.o.
GS-331007 ¹⁰				↓ 23	↔	s.o.

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'EFV (mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance ¹		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg (capsule*) q12h × 9 jours	600 mg × 9 jours	11, 7 ⁶	↔ ⁷	↓ 19 ⁷	↓ 39 ⁷
	600/150 mg (comprimé) q12h × 10 jours avec l'EFV, comparativement à 400/100 mg q12h seul	600 mg × 9 jours	23	↑ 36	↑ 36	↑ 32
Raltégravir	Dose unique de 400 mg	600 mg	9	↓ 36	↓ 36	↓ 21
Nelfinavir	750 mg q8h × 7 jours	600 mg × 7 jours	10	↑ 21	↑ 20	↔
Métabolite AG-1402				↓ 40	↓ 37	↓ 43
Ritonavir	500 mg q12h × 8 jours	600 mg × 10 jours	11			
	Après la dose du matin			↑ 24	↑ 18	↑ 42
	Après la dose de l'après-midi			↔	↔	↑ 24
Saquinavir CGM ⁹	1200 mg q8h × 10 jours	600 mg × 10 jours	12	↓ 50	↓ 62	↓ 56
Lamivudine	150 mg q12h × 14 jours	600 mg × 14 jours	9	↔	↔	↑ 265
Zidovudine	300 mg q12h × 14 jours	600 mg × 14 jours	9	↔	↔	↑ 225
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	600 mg × 14 jours	29	↔	↔	↔
Bocéprévir	800 mg <i>tid</i> × 6 jours	600 mg × 16 jours	12	↓ 8	↓ 19	↓ 44
Télaprévir	750 mg q8h × 10 jours	600 mg × 20 jours	21	↓ 9	↓ 26	↓ 47
Siméprévir	150 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	23	↓ 51 %	↓ 71 %	↓ 91 %
Maraviroc	100 mg <i>bid</i>	600 mg par jour	12	↓ 51	↓ 45	↓ 45
Clarithromycine	500 mg q12h × 7 jours	400 mg × 7 jours	11	↓ 26	↓ 39	↓ 53
14-OH Clarithromycine				↑ 49	↑ 34	↑ 26
Artéméther*	80/480 mg <i>bid</i> × 3 jours avant et pendant l'administration concomitante avec l'EFV	600 mg × 26 jours	12	↓ 21	↓ 51	s.o.
Dihydroartémisinine (métabolite actif de l'artéméther)*				↓ 38	↓ 46	s.o.
Luméfantine*				↔	↓ 21	s.o.
Azithromycine	Dose unique de 600 mg	400 mg × 7 jours	14	↑ 22	↔	s.o.
Rifabutine	300 mg par jour ×	600 mg ×		↓ 32	↓ 38	↓ 45

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'EFV (mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance ¹		
				C _{max}	ASC	C _{min}
25-O-désacétylrifabutine	14 jours	14 jours		↓ 49 ²	↓ 74 ²	s.o.
Carbamazépine	200 mg par jour × 3 jours, 200 mg <i>bid</i> × 3 jours, puis 400 mg par jour × 29 jours	600 mg × 14 jours	12	↓ 20	↓ 27	↓ 35
Époxyde de la carbamazépine				↔	↔	↓ 13
Bupropion	Dose unique de 150 mg	600 mg × 14 jours	13	↓ 34 %	↓ 55 %	s.o.
Hydroxybupropion	(préparation à libération prolongée)			↑ 50 %	↔	s.o.
Paroxétine	20 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	16	↔	↔	↔
Contraceptifs oraux : Éthinylœstradiol/ Norgestimate	0,035 mg/0,25 mg × 14 jours	600 mg × 14 jours				
Éthinylœstradiol			21	↔	↔	↔
Norelgestromine			21	↓ 46 %	↓ 64 %	↓ 82 %
Lévonorgestrel			6	↓ 80 %	↓ 83 %	↓ 86 %
Méthadone	Dose d'entretien stable de 35–100 mg par jour	600 mg pendant 14-21 jours	11	↓ 45	↓ 52	s.o.
Sertraline	50 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	13	↓ 29	↓ 39	↓ 46
N-desméthylsertraline				↓ 17	↓ 20	↓ 20
Fluconazole	200 mg × 7 jours	400 mg × 7 jours	10	↔	↔	↔
Itraconazole	200 mg q12h × 28 jours	600 mg × 14 jours	18	↓ 37	↓ 39	↓ 44
Hydro-intraconazole				↓ 35	↓ 37	↓ 43
Posaconazole	400 mg (suspension orale) <i>bid</i> × 10 et 20 jours	400 mg × 10 et 20 jours		↓ 45	↓ 50	s.o.
Voriconazole	400 mg po q12h x 1 jour, puis 200 mg po q12h × 8 jours	400 mg × 9 jours	—	↓ 61	↓ 77	s.o.
	300 mg po q12h, jours 2-7	300 mg × 7 jours	—	↓ 368	↓ 558	s.o.
	400 mg po q12h, jours 2-7	300 mg × 7 jours	—	↑ 238	↔ 8	s.o.
Lorazépam	Dose unique de 2 mg	600 mg × 10 jours	12	↑ 16	↔	s.o.
Diltiazem	240 mg × 21 jours	600 mg × 14 jours		↓ 60	↓ 69	↓ 63
Désacétyldiltiazem			13	↓ 64	↓ 75	↓ 62
<i>N</i> -monodesméthyl-				↓ 28	↓ 37	↓ 37

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose d'EFV (mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance ¹		
				C _{max}	ASC	C _{min}
diltiazem						
Cétirizine	Dose unique de 10 mg	600 mg × 10 jours	11	↓ 24	↔	s.o.
Atorvastatine	10 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	14	↓ 14	↓ 43	↓ 69
Ingrédient actif (incluant les métabolites)				↓ 15	↓ 32	↓ 48
Pravastatine	40 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	13	↓ 32	↓ 44	↓ 19
Simvastatine	40 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	14	↓ 72	↓ 68	↓ 45
Ingrédients actifs (incluant les métabolites)				↓ 68	↓ 60	s.o.

1. ↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Absence de variation.
 2. D'après les moyennes arithmétiques.
 3. Par comparaison avec l'utilisation d'atazanavir seul à raison de 400 mg par jour.
 4. La dose comparative d'indinavir était de 800 mg, toutes les 8 heures, pendant 10 jours.
 5. Par comparaison avec l'administration de 800 mg bid d'indinavir avec 100 mg bid de ritonavir, sans EFV. La C_{min} géométrique de l'indinavir (0,33 mg/mL) administré en association avec le ritonavir et l'EFV était plus élevée que la C_{min} moyenne (0,15 mg/L) de l'indinavir administré seul à raison de 800 mg toutes les 8 heures. La pharmacocinétique de l'indinavir et de l'EFV observée chez des patients infectés par le VIH-1 (n = 6) ayant reçu 600 mg d'EFV une fois par jour en association avec 800 mg/100 mg d'indinavir/ritonavir deux fois par jour était généralement comparable à celle observée chez des volontaires non infectés.
 6. Groupes parallèles; N pour l'EFV + lopinavir/ritonavir, N pour lopinavir/ritonavir seuls.
 7. Valeurs pour le lopinavir. L'administration concomitante d'EFV n'a pas modifié la pharmacocinétique du ritonavir administré à raison de 100 mg toutes les 12 heures.
 8. Relativement à l'administration de voriconazole (400 mg une journée, puis 200 mg po toutes les 12 heures pendant 2 jours).
 9. Capsules de gélatine molle.
 10. Métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.
- * Non commercialisé au Canada.

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil

L'administration de FTC et de TDF en concomitance plutôt que seuls n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de la FTC et du TDF à l'état d'équilibre.

Les résultats d'études pharmacocinétiques cliniques et d'essais *in vitro* sur les interactions médicament-médicament ont montré que le risque d'interactions médiées par le CYP₄₅₀ entre la FTC et le ténofovir et d'autres médicaments est faible.

L'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés 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 la FTC et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale, l'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et de médicaments qui réduisent la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale**) ou qui lui disputent la sécrétion tubulaire active peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de la FTC, du ténofovir et/ou d'autres médicaments éliminés par les

reins. Les agents suivants constituent quelques exemples de médicaments faisant concurrence à d'autres agents pour la sécrétion tubulaire active : cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir et valganciclovir.

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas être administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre la FTC et le famciclovir, l'indinavir, la zidovudine, la stavudine et le TDF. De même, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre le TDF et l'abacavir, la ribavirine, l'EFV, la FTC, l'entécavir, l'indinavir, la lamivudine, l'association lopinavir/ritonavir, la méthadone, les contraceptifs oraux, le nelfinavir, le sofosbuvir ou l'association saquinavir/ritonavir lors d'études menées chez des volontaires en bonne santé.

On a montré que l'atazanavir et l'association lopinavir/ritonavir augmentent les concentrations de ténofovir (voir le commentaire clinique dans le tableau 7). Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Les effets de l'administration concomitante d'autres médicaments sur la C_{max} , la C_{min} et l'ASC du ténofovir sont présentés dans le tableau 10, et ceux du ténofovir sur la C_{max} , la C_{min} et l'ASC d'autres médicaments figurent dans le tableau 11.

Tableau 10 — Effet des médicaments administrés en concomitance sur la C_{max} , l'ASC et la C_{min} plasmatiques du ténofovir^{1,2}

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ³ (IC ₉₀ %)		
			C_{max}	ASC	C_{min}
Atazanavir ⁴	400 mg une fois par jour x 14 jours	33	↑ 14 (↑ 8 – ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 – ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 – ↑ 30)
Didanosine (préparation entéro-soluble)	400 mg (dose unique)	25	↔	↔	↔
Didanosine (préparation tamponnée)	250 ou 400 mg une fois par jour x 7 jours	14	↔	↔	↔
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	↔	↔	↔
Lédipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg une fois par jour	15	↑ 79	↑ 98	↑ 163
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/100 mg une fois par jour	15	↑ 77 (↑ 53 – ↑ 104)	↑ 81 (↑ 68 – ↑ 94)	↑ 121 (↑ 100 – ↑ 143)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg deux fois par jour x 14 jours	24	↔	↑ 32 (↑ 25 – ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 – ↑ 66)
Sofosbuvir	400 mg une fois par jour	16	↑ 25	↔	↔

1. Toutes les études sur les interactions ont été menées chez des volontaires en bonne santé.
2. La dose de TDF était de 300 mg une fois par jour.
3. ↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Absence de variation.
4. Monographie de produit de l'atazanavir.

Tableau 11 — Effet du ténofovir sur la C_{max}, l'ASC et la C_{min} plasmatiques des médicaments administrés en concomitance^{1,2}

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance ³ (IC ₉₀ %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir ⁴	400 mg une fois par jour x 14 jours	34	↓ 21 (↓ 27 – ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 – ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 – ↓ 32)
	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour x 42 jours	10	↓ 28 (↓ 50 – ↑ 5)	↓ 25 ⁵ (↓ 42 – ↓ 3)	↓ 23 ⁵ (↓ 46 – ↑ 10)
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	↔	↑ 13 (↑ 11 – ↑ 15)	↔
Lopinavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour x 14 jours	24	↔	↔	↔
Ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour x 14 jours	24	↔	↔	↔
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 mg une fois par jour x 10 jours	16	↓ 19	↔	s.o.
GS-331007 ⁶			↓ 23	↔	s.o.

1. Toutes les études sur les interactions ont été menées chez des volontaires en bonne santé.
2. La dose de TDF était de 300 mg une fois par jour.
3. ↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Absence de variation.
4. Monographie de produit de l'atazanavir.
5. Chez les patients infectés par le VIH, l'administration de TDF en plus des 300 mg d'atazanavir et des 100 mg de ritonavir a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{min} de l'atazanavir, lesquelles étaient respectivement 2,3 et 4 fois plus élevées que lorsque l'atazanavir est administré seul à la dose de 400 mg.
6. Métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.

L'administration de TDF en concomitance avec la didanosine entraîne des variations de la pharmacocinétique de la didanosine qui peuvent être cliniquement significatives. Le tableau 12 résume les effets du TDF sur la pharmacocinétique de la didanosine. L'administration concomitante de TDF et de comprimés tamponnés ou de capsules entérosolubles de didanosine entraîne une augmentation significative de la C_{max} et de l'ASC de la didanosine. Ainsi l'exposition générale à la didanosine observée par suite de l'administration concomitante de TDF et de 250 mg de didanosine sous forme de capsules entérosolubles a été semblable à celle observée avec l'administration de 400 mg de didanosine sous forme de capsules entérosolubles chez des sujets à jeun. Le mécanisme de cette interaction est inconnu.

Une telle augmentation des concentrations de didanosine risque de potentialiser la survenue d'événements indésirables associés à cet agent, y compris la pancréatite, l'acidose lactique et la neuropathie. De plus, une suppression des CD4 a été observée chez des patients recevant du TDF en association avec de la didanosine à la dose de 400 mg par jour.

Par conséquent, dans le cas où la didanosine est administrée sous forme de capsules entérosolubles en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, la dose recommandée est de 250 mg chez les adultes infectés par le VIH dont le poids corporel est ≥ 60 kg et la clairance de créatinine est ≥ 60 mL/min. Chez les patients dont le poids corporel est

< 60 kg et la clairance de la créatinine \geq 60 mL/min, la dose de ddi-EC recommandée est de 200 mg. On ne dispose pas de données permettant de recommander un ajustement de la dose de didanosine chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min (pour de plus amples renseignements sur les recommandations concernant l'ajustement posologique de la didanosine en capsules entérosolubles, voir le tableau 8). **L'administration conjointe de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et de didanosine doit être faite avec prudence, et les patients qui reçoivent cette combinaison doivent être surveillés de près, au cas où des effets indésirables associés à la didanosine surviendraient.**

L'administration concomitante de didanosine en dose réduite, de ténofovir ainsi que d'un INNTI doit se faire avec prudence chez les patients qui n'ont jamais suivi de traitement et dont la charge virale initiale est élevée, car une telle combinaison a été associée à un taux d'échec virologique élevé ainsi qu'à l'émergence d'une résistance précoce. La réponse clinique et les signes d'événements indésirables liés à la didanosine doivent être surveillés de près chez tous les patients qui reçoivent du TDF en concomitance avec de la didanosine.

Tableau 12 — Effet du TDF sur la C_{max} et l'ASC de la didanosine^{1,2}

Dose de didanosine (mg) /mode d'administration ⁴	Mode d'administration du TDF ^{2,4}	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques (IC ₉₀ %) de la didanosine p/r à ceux observés avec l'administration de 400 mg de didanosine seule ³	
			C _{max}	ASC
Comprimés tamponnés				
400 mg une fois par jour ^{5*} 7 jours	À jeun, 1 heure après la didanosine	14	↑ 28 (↑ 11 – ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 – ↑ 59)
Capsules entérosolubles				
400 mg, dose unique, à jeun	Avec un repas, 2 heures après la didanosine	26	↑ 48 (↑ 25 – ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 – ↑ 67)
400 mg, dose unique, avec un repas	En même temps que la didanosine	26	↑ 64 (↑ 41 – ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 – ↑ 79)
250 mg, dose unique, à jeun	Avec un repas, 2 heures après la didanosine	28	↓ 10 (↓ 22 – ↑ 3)	↔
250 mg, dose unique, à jeun	En même temps que la didanosine	28	↔	↑ 14 (0 – ↑ 31)
250 mg, dose unique, avec un repas	En même temps que la didanosine	28	↓ 29 (↓ 39 – ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 – ↑ 2)

1. Toutes les études sur les interactions ont été menées chez des volontaires en bonne santé.
2. La dose de TDF était de 300 mg une fois par jour.
3. ↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Absence de variation.
4. Administration avec un repas léger (environ 373 kcal, 20 % de lipides).
5. Comprend 4 sujets de moins de 60 kg ayant reçu 250 mg de didanosine.

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre les aliments et TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Par contre, une augmentation des concentrations d'EFV et de ténofovir a été observée par suite de l'administration des composants individuels de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR avec des aliments (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Effet des aliments sur**

l'absorption orale). L'augmentation des concentrations d'EFV peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et les herbes médicinales. L'utilisation concomitante de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou de produits qui en contiennent est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). L'utilisation d'INNTI, y compris l'EFV, en association avec le millepertuis risque d'entraîner une diminution substantielle des concentrations de l'INNTI. Or une telle baisse peut entraîner des concentrations sous-optimales d'EFV et mener à une disparition de la réponse virologique et à l'émergence d'une résistance à l'EFV ou aux autres agents de la classe des INNTI.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Perturbation de certaines épreuves par l'éfavirenz

Interactions avec les épreuves de dépistage des cannabinoïdes : L'éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. Des résultats faussement positifs ont été signalés chez des volontaires non infectés par le VIH sous EFV lors de certains tests de dépistage urinaire de cannabinoïdes. Il est recommandé de confirmer les résultats positifs des tests de dépistage des cannabinoïdes au moyen de méthodes plus spécifiques comme la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de l'éfavirenz.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est de un comprimé de 600 mg/ 200 mg/ 300 mg de EFV/FTC/TDF, une fois par jour, administré par voie orale, à jeun. Les symptômes touchant le système nerveux peuvent être plus faciles à tolérer si le médicament est administré au coucher (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie et RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Étant donné que TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est une association à doses fixes, il ne doit pas être prescrit lorsqu'un ajustement posologique est nécessaire, comme dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh), car les données sont insuffisantes pour déterminer la dose appropriée. Du reste, étant donné que l'EFV subit un métabolisme important par le cytochrome P₄₅₀ et que l'expérience clinique est limitée, TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique, Surveillance et épreuves de laboratoire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers**).

Dose oubliée

Si le patient a omis de prendre sa dose de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR au moment prévu et qu'il s'en rend compte le jour même, il doit la prendre à l'instant. Le patient ne doit pas prendre plus d'une dose de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR par jour.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut de communiquer avec le centre antipoison de sa région.

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et, au besoin, lui administrer un traitement de soutien standard comprenant l'évaluation des signes vitaux et l'observation de l'état clinique. L'administration de charbon activé peut faciliter l'élimination de l'EFV. La dialyse permet d'éliminer la FTC et le TDF (veuillez consulter les informations ci-dessous), mais comme l'EFV se lie fortement aux protéines, il est peu probable que la dialyse puisse permettre d'épurer le sang d'une quantité importante de médicament. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement du surdosage d'EFV.

Éfavirenz

Certains patients ayant pris accidentellement 600 mg deux fois par jour ont signalé avoir eu davantage de symptômes touchant le système nerveux. Un patient a signalé des contractions musculaires involontaires, et un autre a eu des vomissements après avoir pris le double de la dose recommandée.

Emtricitabine

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses d'emtricitabine supérieures à la dose thérapeutique. Ainsi lors d'une étude de pharmacologie clinique, 11 patients ont reçu une dose unique de 1200 mg de FTC sans qu'aucun effet indésirable grave ne survienne. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

L'hémodialyse permet d'éliminer environ 30 % de la dose de FTC sur une période de dialyse de 3 heures débutant moins de 1,5 heure après l'administration de la FTC (débit sanguin de

400 mL/min et débit du dialysat de 600 mL/min). Toutefois, une seule séance n'aura que peu d'effet sur la C_{max} ou l'ASC de la FTC. On ignore si la FTC peut être éliminée par dialyse péritonéale.

Fumarate de ténofovir disoproxil

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses de TDF supérieures à la dose thérapeutique de 300 mg. Ainsi lors d'une étude, 8 patients ont reçu une dose de 600 mg de TDF par voie orale pendant 28 jours sans qu'aucun effet indésirable grave ne survienne. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Éfavirenz

L'éfavirenz est un inhibiteur sélectif non nucléosidique de la transcriptase inverse (TI) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). L'éfavirenz est principalement un inhibiteur non compétitif de la TI du VIH-1. La TI du VIH-2 et les ADN polymérases cellulaires α , β , γ et δ humaines ne sont pas inhibées par l'EFV.

Emtricitabine

Analogue nucléosidique synthétique de la cytosine, l'emtricitabine est phosphorylée par les enzymes cellulaires en emtricitabine 5'-triphosphate, molécule qui inhibe l'activité de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 en faisant concurrence à son substrat naturel, le désoxycytidine-5'-triphosphate, et en s'incorporant à l'ADN viral naissant, ce qui interrompt l'élongation de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des ADN-polymérases mammaliennes α , β et ϵ et de l'ADN-polymérase γ mitochondriale.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate possédant un groupement phosphonate. Pour être actif, le fumarate de ténofovir disoproxil doit subir les transformations suivantes : hydrolyse des deux groupements ester conduisant au ténofovir et phosphorylations subséquentes par les enzymes cellulaires pour former le ténofovir diphosphate, entité qui inhibe l'activité de la TR du VIH-1 en faisant concurrence à son substrat naturel, le désoxyadénosine-5'-triphosphate, et en s'incorporant à l'ADN, ce qui interrompt l'élongation de la chaîne. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN-polymérases mammaliennes α et β et de l'ADN-polymérase γ mitochondriale.

Pharmacodynamie

Activité antivirale *in vitro*

Éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : Des effets antiviraux allant de synergiques à additifs ont été observés dans le cadre d'études évaluant l'activité antivirale *in vitro* de diverses combinaisons médicamenteuses, soit l'EFV et la FTC ensemble, l'EFV et le ténofovir ensemble et la FTC et le ténofovir ensemble.

Éfavirenz : La concentration d'EFV entraînant une inhibition de 90 % – 95 % (CI₉₀₋₉₅) de la réplication de souches sauvages adaptées en laboratoire et d'isolats cliniques en culture cellulaire allait de 1,7 à 25 nM dans des cultures de cellules de la lignée lymphoblastoïde, de mononucléaires du sang périphérique ainsi que de monocytes/macrophages. L'éfavirenz a présenté une activité antivirale contre la plupart des isolats ne présentant pas de mutation variante B (sous-types A, AE, AG, C, D, F, G, J, N), mais son activité antivirale contre les virus du groupe O était moindre.

Emtricitabine : L'activité antivirale *in vitro* de la FTC contre des isolats cliniques et des isolats de laboratoire du VIH a été évaluée sur des cellules de la lignée lymphoblastoïde, des cellules MAGI-CCR5 ainsi que sur des mononucléaires du sang périphérique. Les valeurs de CI₅₀ (concentration entraînant une inhibition de 50 %) de la FTC étaient allées de 0,0013 à 0,64 µM (0,0003 à 0,158 µg/mL). L'emtricitabine a présenté une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CI₅₀ comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CI₅₀ comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

Fumarate de ténofovir disoproxil : L'activité antivirale du ténofovir contre des isolats cliniques et des isolats de laboratoire du VIH-1 en culture cellulaire a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages primaires et des mononucléaires du sang périphérique. Les valeurs de CI₅₀ du ténofovir allaient de 0,04 à 8,5 µM. Le ténofovir a présenté une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CI₅₀ comprises entre 0,5 et 2,2 µM) et une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CI₅₀ comprises entre 1,6 et 4,9 µM).

Électrophysiologie cardiaque

Éfavirenz : L'effet de l'EFV sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude ouverte et croisée sur l'intervalle QT évaluant trois traitements administrés sur trois périodes, à séquence unique, fixe, contrôlée contre témoin positif et placebo chez 58 sujets sains enrichis en polymorphismes du CYP2B6. La C_{max} moyenne de l'EFV chez les sujets ayant un génotype CYP2B6 *6/*6 après l'administration d'une dose quotidienne de 600 mg pendant 14 jours était de 2,25 fois la C_{max} moyenne observée chez les sujets ayant un génotype CYP2B6 *1/*1. Une relation positive entre la concentration d'EFV et l'allongement de l'intervalle QTc a été observée. Sur la base de la relation concentration-QTc, l'allongement moyen de l'intervalle QTc et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % sont respectivement de 8,7 ms et de 11,3 ms chez les sujets ayant un génotype CYP2B6 *6/*6 après l'administration d'une dose quotidienne de 600 mg pendant 14 jours (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pharmacocinétique

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR

Dans une étude menée chez 45 sujets à jeun en bonne santé, un seul comprimé de l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil s'est avéré bioéquivalent à un seul comprimé d'éfavirenz (600 mg) plus une seule capsule d'emtricitabine (200 mg) plus un seul comprimé de fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg).

Éfavirenz

Chez les patients porteurs du VIH, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales a été d'environ 3 à 5 heures, et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes en 6 à 10 jours. Chez 35 patients ayant reçu une dose d'EFV de 600 mg une fois par jour, la C_{max} et la C_{min} à l'état d'équilibre ont été de 12,9 μM et 5,6 μM respectivement, et l'ASC, de 184 $\mu\text{M}/\text{h}$. L'éfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques (dans une proportion d'environ 99,5 % à 99,75 %) chez l'humain, surtout à l'albumine. La proportion de médicament radiomarqué récupérée dans l'urine (essentiellement sous forme de métabolites) et dans les fèces (essentiellement sous forme de médicament intact) après l'administration d'EFV marqué au ^{14}C s'est élevée à respectivement 14 % – 34 % et 16 % – 61 %.

Les études *in vitro* portent à croire que l'EFV est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP2B6. L'éfavirenz, a-t-on montré, induit les enzymes du cytochrome P₄₅₀ et, par le fait même, son propre métabolisme.

Comme on l'a montré *in vivo*, l'éfavirenz induit les enzymes hépatiques, ce qui augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2B6. Les études *in vitro* ont quant à elles montré que l'EFV inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 dans l'intervalle des concentrations plasmatiques, la K_i étant de 8,5 à 17 μM . Par contre, l'EFV n'a pas inhibé le CYP2E1 lors des études *in vitro*, et il n'a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 qu'à des concentrations bien supérieures à celles observées en clinique (K_i : 82 – 160 μM). L'administration concomitante d'EFV et de médicaments métabolisés principalement par les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 peut entraîner une modification de la concentration plasmatique de ces derniers. Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 devraient augmenter la clairance de l'EFV et, par conséquent, diminuer sa concentration plasmatique.

L'exposition plasmatique à l'EFV peut être plus élevée chez les patients possédant la variante génétique homozygote G516T de l'isoenzyme CYP2B6. Les implications cliniques d'une telle association ne sont pas connues; toutefois, la possibilité d'une augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables associés à l'EFV ne peut être exclue.

L'éfavirenz a une demi-vie terminale de 52 à 76 heures après l'administration d'une dose unique, et de 40 à 55 heures après l'administration de doses multiples.

Emtricitabine

La FTC est absorbée rapidement après l'administration orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en une à deux heures. *In vitro*, la FTC se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de moins de 4 %, valeur qui est indépendante de la concentration

dans l'intervalle de 0,02 à 200 µg/mL. Environ 86 % de la dose est récupérée dans les urines après administration de FTC radiomarquée, et 13 % sous forme de métabolites. Les métabolites de la FTC comprennent chacun des diastéréoisomères du dérivé 3'-sulfoxyde ainsi que leurs conjugués à l'acide glucuronique. L'élimination de l'emtricitabine s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après l'administration orale d'une dose unique, la demi-vie plasmatique de la FTC est d'environ 10 heures.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Après l'administration de TDF par voie orale, les concentrations sériques maximales du ténofovir sont atteintes en $1,0 \pm 0,4$ heure. *In vitro*, le ténofovir se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de moins de 0,7 %, valeur qui est indépendante de la concentration dans l'intervalle de 0,01 à 25 µg/mL. Environ 70 % à 80 % de la dose intraveineuse de ténofovir est récupérée telle quelle dans les urines. L'élimination du ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après l'administration d'une dose orale unique de TDF, la demi-vie d'élimination terminale du ténofovir est d'environ 17 heures.

Effet des aliments sur l'absorption orale

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'a pas été évalué en présence d'aliments. L'administration de comprimés d'EFV avec un repas riche en matières grasses plutôt qu'à jeun entraîne une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'EFV de 28 % et 79 %, respectivement. De même, l'ASC et la C_{max} du ténofovir augmentent respectivement de 35 % et de 15 % lorsque TDF/FTC sont administrés avec un repas riche en matières grasses ou avec un repas léger plutôt qu'à jeun; toutefois, l'exposition à la FTC demeure la même.

Populations et états particuliers

Enfants et personnes âgées : La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été évaluée chez les enfants (< 18 ans). Les effets de l'émfavirenz n'ont pas été étudiés chez les enfants de moins de 3 ans ou de moins de 13 kg. L'emtricitabine a été étudiée chez les enfants de 3 mois à 17 ans. TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas recommandé chez les enfants. La pharmacocinétique de l'EFV, de la FTC et du ténofovir n'a pas été entièrement évaluée chez les personnes âgées (> 65 ans).

Groupes ethniques

Éfavirenz : La pharmacocinétique de l'EFV semble être la même dans les divers groupes ethniques étudiés.

Emtricitabine : Aucune différence pharmacocinétique liée à l'origine ethnique n'a été identifiée à la suite de l'administration de FTC.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Les études sur la pharmacocinétique du TDF comprenaient trop peu de sujets d'une autre race ou origine ethnique que la race caucasienne pour qu'on puisse déterminer si la pharmacocinétique de cet agent varie entre ces diverses populations.

Sexe : La pharmacocinétique de l'EFV, de la FTC et du ténofovir est comparable chez les hommes et les femmes.

Insuffisance hépatique : Dans une étude sur la pharmacocinétique de doses multiples d'EFC (600 mg par jour), la C_{max} et l'ASC (moyennes \pm écart type) observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh, n = 6) étaient respectivement de $20,3 \pm 15,5 \mu\text{M}$ et de $351,0 \pm 336,9 \mu\text{M}\cdot\text{h}$, tandis que chez les témoins (n = 6), les valeurs moyennes correspondantes s'élevaient à $28,4 \pm 27,35 \mu\text{M}$ pour la C_{max} et à $506 \pm 581 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ pour l'ASC. Les données recueillies sont toutefois trop peu nombreuses pour qu'on puisse déterminer si l'insuffisance hépatique a une incidence sur la pharmacocinétique de l'EFV lorsqu'elle est modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). La pharmacocinétique du ténofovir a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave mais non infectés par le VIH, auxquels on a administré une dose unique de 300 mg de TDF. Par comparaison avec les sujets sains, aucune modification importante de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les insuffisants hépatiques. La pharmacocinétique de la FTC n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais comme cet agent n'est pas métabolisé de manière importante par les enzymes du foie, l'insuffisance hépatique ne devrait avoir que des répercussions limitées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'EFV n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, mais puisque moins de 1 % de l'EFV est excrété tel quel dans l'urine, les conséquences de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'EFV devraient être minimales. La pharmacocinétique de la FTC et du ténofovir est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Néphrotoxicité**). La C_{max} et l'ASC_{0-∞} de la FTC et du ténofovir ont augmenté chez les patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 50 mL/min. Étant donné que TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est une association à doses fixes, il ne doit pas être prescrit lorsqu'un ajustement posologique est nécessaire, comme dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C (59 °F à 86 °F).

- Maintenir le contenant fermé hermétiquement.
- Délivrer uniquement dans son contenant d'origine.
- Ne pas utiliser le flacon s'il n'est pas muni d'un sceau d'étanchéité ou que celui-ci est brisé.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORME PHARMACEUTIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est offert sous forme de comprimés contenant chacun 600 mg d'EFV, 200 mg de FTC et 300 mg de TDF (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil) comme ingrédients actifs. Les comprimés contiennent également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, mannitol, poloxamère, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Les comprimés sont recouverts d'une pellicule rose (Opadry II Pink 85F34156) contenant les substances suivantes : alcool polyvinylique, carmin, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et talc.

Comprimés pelliculés roses à rose pâle en forme de capsule portant l'inscription « TV » gravée d'un côté et « 5234 » de l'autre. Chaque flacon est muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants et contient 30 comprimés ainsi qu'une cartouche Sorb-It[®] renfermant 3 g de gel de silice (agent dessiccateur).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Les comprimés TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR contiennent une association à doses fixes d'EFV, de FTC et de TDF. L'éfavirenz est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil, également appelé « ténofovir DF », est converti *in vivo* en ténofovir, analogue nucléosidique acyclique de l'adénosine 5'-monophosphate possédant un groupement phosphonate. Ces trois composés exercent une action inhibitrice contre la transcriptase inverse du VIH-1.

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est offert sous forme de comprimés pour administration orale. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 600 mg d'EFV, 200 mg de FTC et 300 mg de TDF (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés contiennent également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, mannitol, Opadry II Pink 85F34156, poloxamère, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Éfavirenz

Substance médicamenteuse

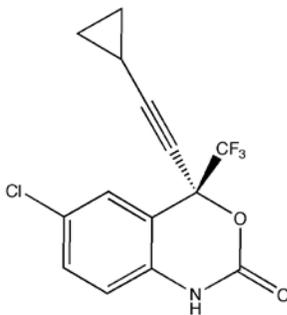
Dénomination commune : Éfavirenz

Dénomination systématique : (S)-6-Chloro-4-(cyclopropyléthynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluorométhyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one

Formule empirique : $C_{14}H_9ClF_3NO_2$

Masse moléculaire : 315,67 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : L'éfavirenz est une poudre cristalline blanche à légèrement rosée, à peu près insoluble dans l'eau (< 10 µg/mL). Le pKa de l'éfavirenz est de 10,2 et son coefficient de partage (log P) est de 5,4.

Emtricitabine

Substance médicamenteuse

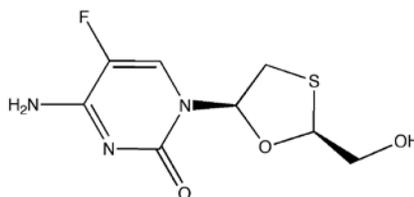
Dénomination commune : Emtricitabine

Dénomination systématique : 4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxothiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone

Formule empirique : C₈H₁₀FN₃O₃S

Masse moléculaire : 247,25 g/mol

Formule développée :



L'emtricitabine se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé entièrement soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans l'acétone, très légèrement soluble dans l'éther diéthylique et modérément soluble dans l'éthanol. Son coefficient de partage (log P) est de -0,43 à 25 °C et son pKa est de 2,65.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Substance médicamenteuse

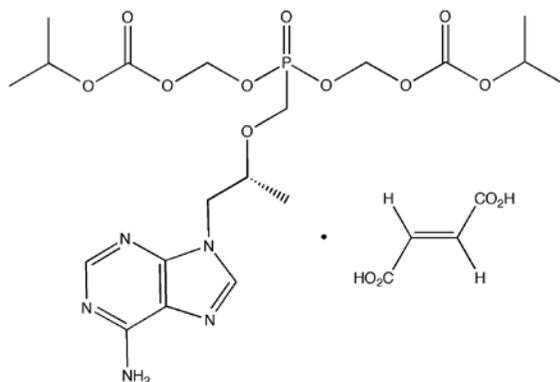
Dénomination commune : Fumarate de ténofovir disoproxil

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

Formule empirique : C₁₉H₃₀N₅O₁₀P • C₄H₄O₄

Masse moléculaire : 635,52 g/mol

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à 600/200/300 mg — comprimés TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR (Teva Canada Limitée) et comprimés ATRIPLA[®] (Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC) —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée comprenant deux traitements administrés en deux périodes et deux séquences menée chez 28 hommes et femmes en bonne santé, à jeun, répartis aléatoirement dans des groupes devant recevoir chacun une dose unique.

Éfavirenz (1 × 600/200/300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC ₇₂ (µg•h/mL)	63,99 65,94 (26)	58,08 60,17 (28)	106,17	106,17 – 114,334
C _{max} (µg/mL)	3,06 3,15 (26)	2,71 2,80 (26)	113	105 – 121
t _{max} [§] (h)	3,26 (50)	3,07 (43)		

* Comprimés Teva-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir à 600/200/300 mg (fabriqués pour Teva Canada Limitée).

[†] Les comprimés Atripla[®] à 600 mg/200 mg/300 mg (Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC) ont été achetés au Canada.

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

Les paramètres ASC₁ et t_{1/2} ne sont pas présentés, car il n'a pas été possible d'évaluer la phase d'élimination terminale avec précision.

<p style="text-align: center;">Emtricitabine (1 × 600/200/300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	10308,10 10432,00 (15)	10164,21 10308,99 (17)	101,42	98,20 – 104,74
AUC ₁ (ng•h/mL)	10603,88 10717,24 (15)	10460,03 10596,21 (16)	101,38	98,25 – 104,60
C _{max} (ng/mL)	2012,26 2085,89 (26)	2007,14 2062,86 (23)	100,26	93,93 – 108,15
t _{max} [§] (h)	1,51 (31)	1,42 (32)		
t _{1/2} [§] (h)	13,76 (27)	13,56 (36)		

* Comprimés Teva-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir à 600/200/300 mg (fabriqués pour Teva Canada Limitée).

[†] Les comprimés Atripla[®] à 600 mg/200 mg/300 mg (Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC) ont été achetés au Canada.

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

<p style="text-align: center;">Ténofovir (1 × 600/200/300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1959,24 2011,70 (22)	2022,66 2064,27 (21)	96,86	90,92 - 103,20
ASC ₁ (ng•h/mL)	2089,88 2150,56 (23)	2159,14 2206,84 (21)	96,79	90,87 - 103,10
C _{max} (ng/mL)	238,42 252,96 (34)	261,35 268,79 (24)	91,23	84,07 - 98,99
t _{max} [§] (h)	0,99 (41)	1,08 (68)		
t _{1/2} [§] (h)	19,33 (16)	19,46 (21)		

* Comprimés Teva-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir à 600/200/300 mg (fabriqués pour Teva Canada Limitée).

[†] Les comprimés Atripla[®] à 600 mg/200 mg/300 mg (Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC) ont été achetés au Canada.

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

Démographie de l'étude et méthodologie

Description des études cliniques

Pour obtenir des renseignements au sujet d'études sur l'innocuité et l'efficacité de l'éfavirenz, de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres agents antirétroviraux, veuillez consulter également la monographie de ces produits.

Étude 934

D'une durée de 144 semaines, l'étude 934 était une étude clinique de non-infériorité, ouverte, de phase III, à répartition aléatoire visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un schéma à dose unique quotidienne contenant de l'EFV, de la FTC et du TDF sous forme d'agents individuels avec celles d'une association de lamivudine et de zidovudine à doses fixes administrée deux fois par jour en concomitance avec de l'EFV administré une fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral. Les patients des deux groupes de l'étude 934 qui ont complété 144 semaines ont eu la possibilité de participer à une phase de prolongation ouverte de l'étude et de se voir administrer l'association EFV/FTC/TDF une fois par jour sous forme de comprimé unique à dose fixe pendant 96 semaines au lieu du schéma antirétroviral qu'ils suivaient alors.

Dans cette étude, 59 % des patients étaient de race caucasienne et 23 %, de race noire. La numération lymphocytaire moyenne initiale des patients était de 245 CD4/mm³ (intervalle : 2 – 1191) et la concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1, de 5,01 log₁₀ copies/mL (intervalle : 3,56 – 6,54). Les patients ont été stratifiés selon la numération lymphocytaire initiale (< ou ≥ 200 CD4/mm³); 41 % des patients avaient une numération lymphocytaire inférieure à 200 CD4/mm³, et 51 % des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL.

Tableau 13 — Étude 934 – Comparaison des schémas « EFV + FTC + TDF » et « EFV + lamivudine/zidovudine »

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets	Âge moyen (ans)	Sexe
GS-01-934	Étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et témoin actif Groupe 1 : FTC+ TDF+ EFV Groupe 2 : lamivudine/zidovudine + EFV	Groupe 1 ¹ : 600 mg d'EFV + 200 mg de FTC + 300 mg de TDF, une fois par jour par voie orale Groupe 2 : 600 mg d'EFV une fois par jour + Combivir (lamivudine/zidovudine) à raison de 150/300 mg deux fois par jour. Administration par voie orale. 144 semaines	Patients n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral (ARN du VIH-1 >10 000 copies/mL) (N = 517 patients répartis aléatoirement)	38 (18–80)	Hommes : 86 % Femmes : 14 %

¹ Entre les semaines 96 et 144 de l'étude, les patients répartis aléatoirement dans le groupe sous FTC + TDF ont reçu, avec l'EFV, une association de FTC/TDF en doses fixes plutôt que de la FTC et du TDF administrés séparément.

Étude 073

D'une durée de 48 semaines, l'étude 073 était une étude clinique ouverte à répartition aléatoire menée chez des patients présentant une suppression virologique stable et recevant un traitement antirétroviral d'association. Cette étude visait à comparer l'efficacité de l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés d'association avec celle d'un traitement antirétroviral comportant au moins deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) administrés en association avec un inhibiteur de la protéase (avec ou sans ritonavir) ou avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Les patients, qui suivaient un traitement antirétroviral et présentaient au départ une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 200 copies/mL) depuis au moins 12 semaines avant leur participation à l'étude, ne présentaient aucune substitution connue conférant au VIH-1 une résistance à l'éfavirenz, à l'emtricitabine ou au fumarate de ténofovir disoproxil et n'avaient pas d'antécédents d'échec virologique. Lors de la visite initiale, 140 sujets (47 %) recevaient un schéma à base d'INNTI et 160 sujets (53 %) recevaient un schéma à base d'IP.

Tableau 14 — Étude 073 – Comparaison des schémas « éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil » et « 2 INTI + INNTI ou 2 INTI + IP (± ritonavir) »

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets	Âge moyen (ans)	Sexe
AI266073	Étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et témoin actif	<p>Groupe 1 : Comprimé éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour par voie orale pendant 48 semaines.</p> <p>Groupe 2 : Schéma standard initial (SSI)* : 2 INTI + INNTI ou IP (± ritonavir) par voie orale pendant 48 semaines</p>	<p>Patients infectés par le VIH-1 et suivant un traitement de suppression virologique (ARN du VIH-1 < 200 copies/mL depuis ≥ 3 mois)</p> <p>(N =306 patients répartis aléatoirement)</p>	43 (22–73)	<p>Hommes : 88 %</p> <p>Femmes : 12 %</p>

* La posologie et la fréquence d'administration utilisées étaient conformes aux instructions posologiques du fabricant.

Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1, les premiers devant désormais recevoir l'association éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil (N = 203) et les seconds devant continuer à suivre leur schéma standard initial (SSI) (N = 97). Âgés de 43 ans en moyenne (intervalle : 22 – 73 ans), 88 % des patients étaient de sexe masculin, 68 % étaient de race blanche, 29 % étaient d'origine afro-américaine et 3 % appartenaient à un autre groupe ethnique. Au départ, la numération lymphocytaire médiane des patients était de 516 CD4⁺/mm³ et à l'exception de onze d'entre eux (3,7 %), tous présentaient une charge virale inférieure (ARN du VIH-1) à 50 copies/mL. Les patients étaient sous traitement antirétroviral depuis 3 ans (période médiane).

Chez les patients qui ont déjà suivi un traitement antirétroviral, l'emploi des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil peut être envisagé si les antécédents

de traitement ou les résultats d'une analyse génotypique ou phénotypique indiquent que la souche du VIH devrait être sensible aux composants individuels des comprimés (voir **VIROLOGIE, Résistance et Résistance croisée**).

Résultats des études

Éfavirenz, FTC et TDF

Étude 934 – Comparaison des schémas « EFV + FTC + TDF » et « EFV + lamivudine/zidovudine »

Les résultats du traitement sur 48 et 144 semaines pour les patients qui n'avaient pas de résistance à l'EFV au départ sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 — Résultats des traitements à répartition aléatoire aux semaines 48 et 144 (Étude 934)

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

1. Les patients n'ayant pas consenti à poursuivre leur participation à l'étude au-delà de la semaine 48 ont été exclus de l'analyse.
2. Patients chez qui la charge virale (ARN du VIH-1) a diminué sous les 400 copies/mL et s'est maintenue à ce niveau jusqu'aux semaines 48 et 144.
3. Comprend les patients qui ont connu un rebond viral confirmé et ceux chez qui la charge virale n'est pas descendue sous les 400 copies/mL sur 48 et 144 semaines.
4. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et d'autres raisons.

Lors de cette étude, le traitement par la combinaison EFV + FTC + TDF s'est révélé statistiquement supérieur au traitement par la combinaison lamivudine/zidovudine en association avec l'EFV pour abaisser la charge virale (ARN du VIH-1) à < 400 copies/mL et l'y maintenir au cours des 48 et 144 semaines (Tableau 15). Entre le groupe sous EFV + FTC + TDF et le groupe sous EFV + lamivudine/zidovudine, la différence entre les pourcentages de répondeurs stratifiés en fonction de la numération lymphocytaire initiale (< ou \geq 200 CD4/mm³) était de 11,4 % (IC₉₅ % : 4,3 % – 18,6 %) à la semaine 48 ($p = 0,002$) et de 13 % (IC à 95 % : 4 % – 22 %) à la semaine 144 ($p = 0,004$). Au cours des 48 semaines de traitement, la charge virale (ARN du VIH-1) a chuté et s'est maintenue sous les 50 copies/mL chez 80 % des patients sous EFV + FTC + TDF et chez 70 % des patients sous EFV + lamivudine/zidovudine (soit respectivement 64 % et 56 % après 144 semaines). Entre le groupe sous EFV + FTC + TDF et le groupe sous EFV + lamivudine/zidovudine, la différence entre les pourcentages de répondeurs stratifiés en fonction de la numération lymphocytaire initiale (< ou \geq 200 CD4/mm³) était de 9,1 % (IC à 95 % : 1,6 % – 16,6 %) à la semaine 48 ($p = 0,02$) et de 8 % (IC à 95 % : -1 % – 17 %) à la

semaine 144 ($p = 0,082$). L'augmentation moyenne, par rapport à la valeur initiale, de la numération lymphocytaire était de 190 CD4/mm^3 dans le groupe sous EFV + FTC + TDF et de 158 CD4/mm^3 dans le groupe sous EFV + lamivudine/zidovudine ($p = 0,002$) à la semaine 48 (respectivement 312 et 271 CD4/mm^3 à la semaine 144, $p = 0,089$).

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

Étude 073 – Comparaison des schémas « éfavirenz + emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil » et « 2 INTI + INNTI ou 2 INTI + IP (\pm ritonavir)

Le tableau 16 résume les résultats du traitement jusqu'à la semaine 48.

Tableau 16 — Résultats des traitements à répartition aléatoire à la semaine 48 (Étude 073)

Résultats	Comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (N = 203)	Poursuite du SSI (N = 97)
Répondeur ^a	89 % (87 %)	88 % (85 %)
Échec virologique ^b	1 % (2 %)	1 % (4 %)
Décès	0 %	0 %
Interruption en raison d'effets secondaires	5 %	1 %
Interruption motivée par une autre raison ^c	5 %	10 %

a. Patients chez qui la charge virale confirmée (ARN du VIH-1) s'est maintenue sous les 200 copies/mL (< 50 copies/mL) jusqu'à la semaine 48. Le critère d'évaluation principal de l'étude était une charge virale < 200 copies/mL.

b. Échec virologique défini comme un rebond [deux mesures consécutives de ARN du VIH-1 ≥ 200 copies/mL (≥ 50 copies/mL) ou dernière mesure observée ≥ 200 copies/mL (≥ 50 copies/mL)].

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

À la semaine 48, la différence entre le nombre de répondeurs (ARN du VIH-1 < 200 copies/mL) dans le groupe sous éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et le nombre de répondeurs dans le groupe ayant poursuivi le schéma standard initial (SSI) était de 1 % (IC₉₅ % : -7 % – 9 %, $p = 0,82$). Dans cette étude, le traitement par les comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil s'est avéré non-inférieur au SSI. À la semaine 48, la variation médiane du nombre de CD4+, par rapport à la numération initiale, était de 3 cellules/mm³ dans le groupe sous éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de 9 cellules/mm³ dans le groupe ayant poursuivi le SSI.

À la semaine 48, l'évaluation des réponses en fonction du schéma initial (INNTI ou IP) montre que, dans le cas des patients qui avaient suivi antérieurement un traitement à base d'INNTI, la charge virale s'est maintenue sous les 200 copies/mL chez 84 % de ceux qui ont continué à suivre leur SSI, tandis que chez ceux qui ont reçu l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à la place, cette proportion a atteint 92 %. Dans le cas des patients qui avaient suivi antérieurement un traitement à base d'IP, les valeurs correspondantes sont respectivement de 90 % et 87 %.

Études de biodisponibilité comparatives

Menée chez 45 hommes et femmes adultes en bonne santé, l'étude GS-US-177-0105 était une étude à dose unique, croisée, ouverte et à répartition aléatoire ayant pour objectif de comparer la biodisponibilité des comprimés d'association (contenant 600 mg d'EFV, 200 mg de FTC et 300 mg de TDF) avec la biodisponibilité des formes pharmaceutiques individuelles administrées concurremment chez des sujets à jeun, en confrontant les C_{max} et les ASC de l'EFV, de la FTC et du ténofovir observées avec l'une et l'autre modalité de traitement. Comme le montrent les résultats de l'étude GS-US-177-0105 résumés dans les tableaux 17, 18 et 19 ci-dessous, la biodisponibilité d'un comprimé de l'association à doses fixes contenant 600 mg d'EFV, 200 mg de FTC et 300 mg de TDF est comparable à la biodisponibilité d'une dose des trois formes pharmaceutiques individuelles administrées en concomitance.

Tableau 17 — Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'EFV (GS-US-177-0105) – Sujets à jeun

600 mg d'EFV				
D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Traitement B ² Traitement testé	Traitement A ¹ Traitement de référence	Rapport des moyennes géométriques (%) ⁵	IC ₉₀ % ⁵
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	52098,79 53366,2 (22,2)	54570,04 56352,5 (22,9)	95,47	(90,69 – 100,51)
ASC ₁ (ng•h/mL)	139109,1 146074,9 (33,1)	145097,8 155518,6 (34,6)	95,87	(89,63 – 102,55)
C _{max} (ng/mL)	2179,16 2264,3 (26,8)	2205,86 2308,6 (30,3)	98,79	(92,28 – 105,76)
t _{max} ³ (h)	3,50 (2,00–8,00)	3,50 (1,50 – 5,50)		
t _{1/2} ⁴ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		

1. Traitement A = Administration concomitante d'un comprimé de 600 mg d'EFV, d'une capsule de 200 mg de FTC et d'un comprimé de 300 mg de TDF à des sujets à jeun.
2. Traitement B = Administration d'un comprimé d'association de 600 mg d'EFV/200 mg de FTC/300 mg de TDF à des sujets à jeun.
3. Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.
5. Basé sur le calcul de la moyenne géométrique par la méthode des moindres carrés.

Tableau 18 — Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la FTC (GS-US-177-0105) – Sujets à jeun

200 mg de FTC				
D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Traitement B ² Traitement testé	Traitement A ¹ Traitement de référence	Rapport des moyennes géométriques (%) ⁵	IC ₉₀ % ⁵
ASC _T (ng•h/mL)	10523,83 10682,6 (18,1)	10740,78 10874,4 (14,9)	97,98	94,90 – 101,16
ASC _I (ng•h/mL)	10694,43 10854,9 (17,9)	10916,98 11054,3 (14,9)	97,96	94,86 – 101,16
C _{max} (ng/mL)	2066,48 2130,6 (25,3)	2325,96 2384,4 (20,4)	88,84	84,02 – 93,94
t _{max} ³ (h)	1,50 (1,00 – 5,00)	1,50 (0,77 – 2,50)		
t _{1/2} ⁴ (h)	14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		

1. Traitement A = Administration concomitante d'un comprimé de 600 mg d'EFV, d'une capsule de 200 mg de FTC et d'un comprimé de 300 mg de TDF à des sujets à jeun.
2. Traitement B = Administration d'un comprimé d'association de 600 mg d'EFV/200 mg de FTC/300 mg de TDF à des sujets à jeun.
3. Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.
5. Basé sur le calcul de la moyenne géométrique par la méthode des moindres carrés.

Tableau 19 — Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir (GS-US-177-0105) – Sujets à jeun

300 mg de ténofovir				
D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Traitement B ² Traitement testé	Traitement A ¹ Traitement de référence	Rapport des moyennes géométriques (%) ⁵	IC ₉₀ % ⁵
ASC _T (ng•h/mL)	1845,03 1948,8 (32,9)	1858,15 1969,0 (32,8)	99,29	91,02–108,32
ASC _I (ng•h/mL)	2218,24 2314,0 (29,2)	2208,41 2319,4 (30,3)	100,45	93,22–108,23
C _{max} (ng/mL)	307,25 325,1 (34,2)	335,93 352,9 (29,6)	91,46	84,64–98,83
t _{max} ³ (h)	1,00 (0,50–3,50)	0,75 (0,50–2,00)		
t _{1/2} ⁴ (h)	18,9 (20,8)	17,8 (22,6)		

1. Traitement A = Administration concomitante d'un comprimé de 600 mg d'EFV, d'une capsule de 200 mg de FTC et d'un comprimé de 300 mg de TDF à des sujets à jeun.
2. Traitement B = Administration d'un comprimé d'association de 600 mg d'EFV/200 mg de FTC/300 mg de TDF à des sujets à jeun.
3. Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.
5. Basé sur le calcul de la moyenne géométrique par la méthode des moindres carrés.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)

Éfavirenz

L'éfavirenz est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (TI) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). L'éfavirenz est principalement un inhibiteur non compétitif de la TI du VIH-1. La TI du VIH-2 et les ADN polymérase cellulaires α , β , γ et δ humaines ne sont pas inhibées par l'EFV.

Emtricitabine

Analogue nucléosidique synthétique de la cytosine, l'emtricitabine est phosphorylée par les enzymes cellulaires en FTC 5'-triphosphate, molécule qui inhibe l'activité de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 en faisant concurrence à son substrat naturel, le désoxycytidine-5'-triphosphate, et en s'incorporant à l'ADN viral naissant, ce qui cause l'interrompement de l'élongation de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des ADN-polymérase mammaliennes α , β et ϵ et de l'ADN-polymérase γ mitochondriale.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate possédant un groupement phosphonate. Pour être actif, le fumarate de ténofovir disoproxil doit subir les transformations suivantes : hydrolyse des deux groupements ester conduisant au ténofovir et phosphorylations subséquentes par les enzymes cellulaires pour former le ténofovir diphosphate, entité qui inhibe l'activité de la TR du VIH-1 en faisant concurrence à son substrat naturel, le désoxyadénosine-5'-triphosphate, et en s'incorporant à l'ADN, ce qui interrompt l'élongation de la chaîne. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN-polymérase mammaliennes α et β et de l'ADN-polymérase γ mitochondriale.

Activité antivirale

Éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil

Des effets antiviraux allant de synergiques à additifs ont été observés dans le cadre d'études évaluant l'activité antivirale *in vitro* de diverses combinaisons médicamenteuses, soit la FTC et l'EFV ensemble, l'EFV et le ténofovir ensemble et la FTC et le ténofovir ensemble.

Éfavirenz

La portée clinique de la sensibilité du VIH-1 à l'EFV *in vitro* n'a pas été établie. L'activité antivirale *in vitro* de l'EFV a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, sur des cellules mononucléaires du sang périphérique et sur des cultures de macrophages/monocytes enrichies de cellules mononucléaires du sang périphérique. La CI_{90-95} (concentration produisant une inhibition de 90 %-95 %) de l'EFV a été de 1,7 à ≤ 25 nM pour les souches de type sauvage adaptées au laboratoire et pour les isolats cliniques en culture cellulaire. Une activité antivirale allant d'additive à synergique contre le VIH-1 dans des cultures cellulaires a été observée avec la combinaison d'éfavirenz et des agents suivants : delavirdine et névirapine (deux INNTI); abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine (des INTI); amprénavir,

indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir (des inhibiteurs de la protéase); enfuvirtide (un inhibiteur de la fusion). L'éfavirenz a présenté une activité antivirale contre la plupart des isolats ne présentant pas de mutation variante B (sous-types A, AE, AG, C, D, F, G, J, N), mais son activité antivirale contre les virus du groupe O était moindre.

Emtricitabine

L'activité antivirale *in vitro* de la FTC contre des isolats cliniques et des isolats de laboratoire du VIH a été évaluée sur des cellules de la lignée lymphoblastoïde, des cellules MAGI-CCR5 ainsi que sur des mononucléaires du sang périphérique. Les valeurs de CI_{50} (concentration entraînant une inhibition de 50 %) de la FTC allaient de 0,0013 à 0,64 μM (0,0003 à 0,158 $\mu\text{g/mL}$). Une activité antivirale allant d'additive à synergique a été observée avec la combinaison de FTC et des agents suivants : abacavir, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine (des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse); delavirdine, EFV et névirapine (des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse); amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir (des inhibiteurs de la protéase). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'humain. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CI_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 μM) et une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CI_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 μM).

Fumarate de ténofovir disoproxil

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

Résistance

Éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil

Une émergence d'isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite à l'association de la FTC et de ténofovir a été observée dans des cultures cellulaires lors d'études cliniques. L'analyse génotypique de ces isolats a identifié les substitutions M184V/I et/ou K65R dans la transcriptase inverse virale. De plus, une substitution K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 sélectionnée par le ténofovir a entraîné une sensibilité réduite à un faible niveau à l'abacavir, à la FTC, au ténofovir et à la lamivudine.

Lors d'une étude clinique menée chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement (Étude 934, voir **Études cliniques**), une analyse de la résistance du VIH a été effectuée sur des isolats provenant de tous les patients ayant présenté un échec virologique, c'est-à-dire chez lesquels la charge virale était supérieure à 400 copies/mL à la semaine 144 ou qui ont abandonné le

traitement précocement. La population faisant l'objet de l'analyse de la résistance comprenait 19/244 (8 %) patients dans le groupe sous FTC + TDF et 29/243 (12 %) patients dans le groupe sous association à doses fixes zidovudine/lamivudine pour lesquels on possédait des données génotypiques. La forme de résistance la plus fréquente était la résistance génotypique à l'EFV, principalement la mutation K103N. Une résistance à l'EFV a été observée chez 13/19 (68 %) des patients analysés (13/244, 5 % de l'ensemble des patients) dans le groupe sous FTC + TDF et chez 21/29 (72 %) des patients analysés (21/243, 9 % de l'ensemble des patients) dans le groupe sous association à doses fixes zidovudine/lamivudine. La substitution M184V, laquelle est associée à la résistance à la FTC et à la lamivudine, a été observée chez 2/19 (11 %) des patients analysés (2/244, 0,8 % de l'ensemble des patients) dans le groupe sous FTC + TDF et chez 10/29 (34 %) des patients analysés (10/243, 4,1 % de l'ensemble des patients) dans le groupe sous zidovudine/lamivudine; cette différence était statistiquement significative ($p = 0,021$). D'après une analyse génotypique standard effectuée au cours des 144 semaines de l'étude 934, aucun cas de mutation K65R du VIH n'est survenu.

Étant donné que seuls 3 patients sous éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ont connu un échec virologique dans l'étude 073 menée chez des patients présentant une suppression virologique sous traitement antirétroviral et n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique (voir **ESSAIS CLINIQUES**), les données sur la résistance à cette combinaison, qui proviennent de cette étude, sont limitées. Une résistance confirmée s'est développée chez l'un des 3 sujets qui ont présenté un échec virologique sous éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil; il s'agissait plus spécifiquement de la mutation K103N associée à la résistance à l'EFV, la seule en l'occurrence à avoir été observée.

Lors d'une étude clinique menée chez des patients n'ayant jamais suivi de traitement, une substitution K65R est apparue au cours des 144 semaines de traitement dans les isolats de 8/47 (17 %) patients analysés recevant du TDF; 7 de ces substitutions sont apparues au cours des 48 premières semaines de traitement et une à la semaine 96. Dans le cas des patients ayant déjà suivi un traitement, une réduction de la sensibilité au ténofovir de plus de 1,4 fois (médiane : 2,7) a été observée chez 14 des 304 (5 %) patients sous TDF en échec virologique à la semaine 96. Une analyse génotypique des isolats résistants a identifié une mutation génique de la transcriptase inverse du VIH-1 entraînant la substitution K65R.

Éfavirenz

Des isolats du VIH-1 ayant une sensibilité réduite à l'EFV (augmentation de plus de 380 fois de la CI_{90}) par rapport à leur sensibilité initiale peuvent émerger rapidement en présence du médicament dans les cultures cellulaires.

La caractérisation génotypique de ces virus a permis d'identifier des mutations entraînant la substitution d'un seul acide aminé (L100I ou V179D), de deux acides aminés (L100I/V108I) ou de trois acides aminés (L100I/V179D/ Y181C) dans la transcriptase inverse. Les autres mutations de résistance courantes observées comprenaient les substitutions suivantes : L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) et M230I/L (11 %).

On a examiné les changements phénotypiques (N = 26) dans des isolats du VIH-1 évaluables ainsi que les changements génotypiques (N = 104) du virus plasmatique provenant de certains patients traités par l'EFV en association avec l'indinavir ou avec la zidovudine et la lamivudine.

Des isolats cliniques ayant une sensibilité réduite *in vitro* à l'EFV ont été recueillis. Une ou plusieurs mutations de la transcriptase inverse ont été observées à une fréquence d'au moins 9 %, par rapport à la fréquence initiale, chez 102 patients au total sur 104. Ces mutations intéressaient les acides aminés situés aux positions 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190 et 225, et 227. La mutation observée le plus fréquemment (≥ 90 %) était celle touchant l'acide aminé situé en position 103 de la transcriptase inverse (lysine en asparagine). En moyenne, une perte de sensibilité à l'EFV équivalant à une augmentation de la CI_{90} de 47 fois a été observée dans 26 isolats cliniques. On a évalué les variations génotypiques et phénotypiques de cinq isolats cliniques, par rapport à leurs caractéristiques initiales. En culture cellulaire, ces isolats ont présenté une diminution de sensibilité à l'EFV (augmentation de la CI_{90} de 9 à > 312 fois), par rapport à leur sensibilité initiale. Ces cinq isolats présentaient tous au moins une des mutations de la transcriptase inverse associées à l'EFV. La portée clinique des changements phénotypiques et génotypiques associés au traitement par l'EFV n'a pas été établie.

Emtricitabine

Des isolats du VIH résistants à l'emtricitabine ont émergé *in vitro*. L'analyse génotypique de ces isolats a montré que la sensibilité réduite à la FTC 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 (M184V/I).

Fumarate de ténofovir disoproxil

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite au ténofovir ont émergé *in vitro*. Ces virus exprimaient une mutation K65R de la transcriptase inverse, entraînant une diminution de la sensibilité au ténofovir de 2 à 4 fois.

Résistance croisée

Éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil

La résistance croisée entre les INNTI est un fait reconnu. Également reconnue est la résistance croisée entre certains INTI. Les substitutions M184V/I et/ou K65R sélectionnées *in vitro* par l'association de FTC et de ténofovir ont également été observées dans certains isolats de VIH-1 chez des patients chez qui le traitement par ténofovir en association avec 1) de la lamivudine ou de la FTC et 2) de l'abacavir ou de la didanosine a échoué. Par conséquent, une résistance croisée entre ces médicaments peut survenir chez des patients dont le virus présente l'une ou l'autre de ces substitutions d'acides aminés, ou les deux. Une sensibilité réduite à l'EFV a été observée en culture cellulaire dans des isolats viraux cliniques résistants à la delavirdine et/ou à la névirapine et présentant diverses substitutions de résistance aux INNTI (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L ou M230L).

Éfavirenz

L'émergence rapide de souches du VIH-1 présentant une résistance croisée aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse a été observée *in vitro*. Treize isolats cliniques jugés résistants à l'EFV ont également présenté une résistance phénotypique à la névirapine et à la delavirdine *in vitro* par rapport aux données recueillies au début de l'étude. Des isolats cliniques de VIH-1 résistants à la zidovudine et testés *in vitro* ont conservé leur sensibilité à l'EFV. Comme l'EFV et les inhibiteurs de la protéase du VIH ciblent des enzymes différentes, l'émergence d'une résistance croisée entre ces deux médicaments est peu probable.

Emtricitabine

Des 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 (delavirdine, EFV et névirapine). Il est possible que certains isolats provenant de patients ayant reçu de nombreux traitements et comportant la substitution d'acides aminés M184V/I ainsi que d'autres substitutions associées à la résistance aux INTI conservent une sensibilité au ténofovir. Des isolats de VIH-1 renfermant la mutation K65R, sélectionnés *in vivo* par l'abacavir, la didanosine, le ténofovir et la zalcitabine, ont présente une sensibilité réduite à l'inhibition par la FTC. Des 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 la FTC. Des isolats de VIH-1 présentant la mutation K103N associée à la résistance aux INNTI étaient sensibles à la FTC.

Fumarate de ténofovir disoproxil

On a observé des cas de résistance croisée entre INTI. La mutation K65R, sélectionnée par le ténofovir, est également sélectionnée chez certains porteurs du VIH-1 qui reçoivent de l'abacavir, de la didanosine ou de la zalcitabine. Des isolats de VIH-1 comportant la mutation K65R ont également présenté une sensibilité réduite à la FTC et à la lamivudine. Par conséquent, une résistance croisée entre ces médicaments peut survenir chez des patients dont le virus héberge la mutation K65R. La mutation K70E sélectionnée par le TDF a entraîné une sensibilité réduite à l'abacavir, à la didanosine, à la FTC et à la lamivudine. Des isolats de patients (N = 20) dont le VIH-1 exprimait en moyenne trois substitutions associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont présenté une réduction de la sensibilité au ténofovir de 3,1 fois. Les souches de VIH-1 résistantes aux multinucléosides avec une double mutation d'insertion T69S de la transcriptase inverse ont présenté une sensibilité réduite au ténofovir.

TOXICOLOGIE

Pour avoir des informations additionnelles concernant la toxicologie, la toxicologie reproductive ainsi que le pouvoir mutagène et carcinogène, veuillez consulter les monographies de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

Pouvoir carcinogène

Éfavirenz

Le pouvoir carcinogène de l'EFV a été étudié chez la souris et le rat. Les souris ont reçu des doses de 0, 25, 75, 150 et 300 mg/kg/jour pendant deux ans. Chez les femelles, la fréquence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires et celle des adénomes bronchioloalvéolaires ont augmenté à toutes les doses par rapport à leurs valeurs initiales. Chez les mâles par contre, aucune tumeur n'a été plus fréquente qu'avant le traitement. Dans le cas des rats, aucune tumeur n'a été plus fréquente qu'avant le traitement non plus lors des études dans le cadre desquelles les animaux ont reçu des doses d'EFV de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour pendant deux ans. L'exposition systémique (d'après l'ASC), chez la souris, a été environ 1,7 fois plus élevée que

celle observée chez l'humain à la dose de 600 mg/jour. Chez le rat, l'exposition à l'EFV a été inférieure à celle observée chez l'humain.

Il se peut que les résultats de l'étude sur le pouvoir carcinogène de l'EFV menée chez la souris ne représentent pas un risque marqué pour les patients, pour les raisons suivantes : la fréquence accrue des tumeurs hépatiques chez les souris ayant reçu de l'EFV était prévisible, car on sait que l'EFV produit une induction de l'activité des enzymes hépatiques qui métabolisent les médicaments, et il a été démontré que les inducteurs enzymatiques augmentent la fréquence des tumeurs hépatiques chez les rongeurs, mais non chez les humains. Bien qu'on ignore la cause de l'augmentation de la fréquence des tumeurs pulmonaires, il est possible, ici aussi, que cette observation ne constitue pas un risque marqué pour les patients traités par l'EFV car : 1) l'EFV n'est pas génotoxique; 2) il est connu que la souche de souris utilisée dans ces études est spontanément très sujette à ce type de tumeurs, et 3) une diminution de la fréquence des tumeurs pulmonaires a été observée chez les souris mâles traitées par l'EFV. Chez les souris mâles, les concentrations plasmatiques d'EFV étaient égales ou supérieures à celles observées chez les souris femelles.

Emtricitabine

Aucune augmentation de la fréquence de tumeurs liées au médicament n'a été observée lors d'études sur le pouvoir carcinogène à long terme de la FTC administrée par voie orale à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition générale observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) chez la souris, ou à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition générale observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) chez le rat.

Fumarate de ténofovir disoproxil

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

Pouvoir mutagène

Éfavirenz

L'éfavirenz a donné des résultats négatifs dans de nombreux essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Quatre systèmes *in vitro* ont été utilisés : 1) test de mutations bactériennes chez *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*; 2) test de mutations directes au locus codant l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) dans les cellules ovariennes du hamster chinois; 3) test d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes du sang périphérique humain; et 4) test d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes du hamster chinois. L'EFV a aussi été évalué *in vivo* (test des micronoyaux chez la souris). Toutes

ces épreuves ont été effectuées avec des solutions les plus concentrées possible ou avec les moins toxiques des doses d'EFV.

Emtricitabine

L'emtricitabine ne s'est pas révélé génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), dans l'essai sur lymphomes de souris et dans le test des micronoyaux chez la souris.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Le fumarate de ténofovir disoproxil ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames (essai de mutations inverses chez *Salmonella-Escherichia coli* en présence d'enzymes microsomiales mammaliennes), mais des résultats positifs ont été obtenus dans l'essai *in vitro* de mutations directes (TK+/-) dans des cellules L5178Y de lymphome de souris, avec ou sans activation métabolique. Aucune activité clastogène du fumarate de ténofovir disoproxil n'a été observée à des taux d'exposition plasmatique dix fois supérieurs à l'exposition chez l'humain dans le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

Toxicologie reproductrice

Éfavirenz

Des malformations ont été observées chez 3 des 20 fœtus/rejetons de macaques de Buffon traités par l'EFV, comparativement à aucun des 20 singes du groupe témoin. Pendant la gestation (soit du jour 20 au jour 150 après l'accouplement), les femelles gravides ont reçu des doses de 60 mg/kg par jour, posologie qui donne lieu à des concentrations plasmatiques semblables à celles observées chez des humains recevant 600 mg/jour. Une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale ont été observées chez un fœtus, une microphthalmie chez un autre et enfin une fente palatine chez un troisième.

Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus de rates ayant été traitées par l'éfavirenz; toutefois, on a noté une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une légère hausse de la mortalité chez les petits des rates qui avaient reçu des doses produisant des concentrations plasmatiques maximales et une ASC équivalente ou inférieure à celle que produit chez l'humain l'administration de la dose clinique recommandée. L'administration d'EFV à des lapines gravides n'a pas eu d'effets tératogènes ou embryotoxiques.

L'administration, à des rates gravides, de doses biquotidiennes d'EFV ≥ 50 mg/kg durant la gestation et jusqu'à ce que les petits soient sevrés a entraîné une diminution de 5 % à 8 % du poids moyen des rats par rapport à celui des rats témoins, ainsi qu'une légère augmentation du taux de mortalité des rats. Les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC observées chez ces rates étaient égales ou inférieures à celles que produit chez l'humain l'administration de la dose clinique recommandée. Aucun effet lié à l'EFV n'a été observé sur la fécondité, l'accouplement, la maturation sexuelle, l'apprentissage ou le comportement des descendants de première génération nés de rates ayant reçu des doses d'EFV biquotidiennes de 100 mg/kg.

Une légère diminution transitoire du gain pondéral et de la consommation de nourriture a été observée chez des singes rhésus nouveau-nés ayant reçu 30 mg/kg *bid* lors d'une étude d'une durée de 5 semaines sur la toxicité de l'éfavirenz administré par voie orale. La dose de 45 mg/kg *bid* a entraîné des signes cliniques indésirables (vomissements, léthargie,

déshydratation, manque d'appétit et/ou faiblesse) ainsi qu'une légère diminution du gain pondéral moyen.

Aucun effet lié à l'EFV n'a été observé sur la fécondité ou la performance de reproduction de rates ayant reçu des doses de 100 mg/kg *bid*, ou sur la performance de reproduction ou la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez des rats ayant reçu des doses de 200 mg/kg *bid*.

L'administration d'une dose d'éfavirenz entraînant chez la lapine gravide des concentrations plasmatiques semblables et une ASC environ deux fois moindre que celles observées chez des humains ayant reçu une dose d'EFV de 600 mg une fois par jour n'a causé aucun effet toxique sur le reproduction.

L'exposition du fœtus à l'EFV a été documentée chez les femelles gravides de trois espèces : le rat, le lapin et le macaque de Buffon. Chez le lapin et le macaque de Buffon, la concentration d'éfavirenz dans le sang du fœtus était équivalente à celle observée chez la mère et, chez le rat, elle lui était inférieure d'environ 25 % à 49 %. Les résultats de ces études indiquent que l'EFV traverse le placenta chez toutes les espèces étudiées.

L'excrétion de l'EFV dans le lait maternel a été mise en évidence chez le rat. Chez cet animal, la concentration d'EFV dans le lait maternel est environ huit fois plus élevée que la concentration plasmatique chez la mère.

Emtricitabine

Aucune augmentation de la fréquence d'anomalies et de malformations fœtales n'a été constatée lors d'études sur la toxicité embryofœtale de la FTC dans lesquelles des souris et des lapins ont reçu une quantité entraînant une exposition (ASC) environ 60 fois et 120 fois plus élevée, respectivement, que celle à laquelle donne lieu l'administration de la dose quotidienne recommandée chez l'humain.

L'emtricitabine n'a pas eu d'incidence sur la fécondité de rats mâles ayant reçu des doses produisant une exposition environ 140 fois plus élevée que celle à laquelle donne lieu chez l'humain l'administration de 200 mg par jour. De même, aucune incidence sur la fécondité de souris mâles ou de souris femelles n'a été observée non plus avec une exposition, dans ce cas-ci, environ 60 fois plus élevée. La fécondité de la progéniture de souris ayant été 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 était normale.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas eu d'effets indésirables sur le développement embryofœtal des rats à des doses de 450 mg/kg/jour ni sur celui des lapins à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 14 et 19 fois plus élevées, d'après la surface corporelle, que celle utilisée chez l'humain).

L'administration de doses de fumarate de ténofovir disoproxil allant jusqu'à 600 mg/kg/jour n'a pas eu d'effets indésirables sur la fécondité ou la performance de reproduction générale des rats. Lors d'une étude sur la toxicité périnatale et postnatale menée chez le rat, l'administration de

doses toxiques pour la mère, à savoir 450 mg/kg et 600 mg/kg (environ 14 et 19 fois plus élevées, d'après la surface corporelle, que celle utilisée chez l'humain), a entraîné une réduction du poids des petits, une diminution de la survie et un retard de la maturation sexuelle. Aucun effet indésirable sur la croissance, le développement, le comportement et les paramètres de reproduction n'a été observé par suite de l'administration de doses non toxiques pour la mère (150 mg/kg/jour).

Des études menées chez le rat et le singe rhésus ont montré que le ténofovir est sécrété dans le lait.

RÉFÉRENCES

1. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of infectious diseases* 2001 Feb 1;183(3):392-400.
2. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, Efavirenz, or Both After The Failure Of Nucleoside Treatment Of HIV Infection. *NEJM* 2001 Aug 9;345(6):398-407.
3. Katzenstein DA, Bosch RJ, Hellmann N, et al. Phenotypic susceptibility and virological outcome in nucleoside-experienced patients receiving three or four antiretroviral drugs. *AIDS* 2003 April 11;17(6)821-830.
4. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination Therapy with Efavirenz, Nelfinavir, and Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *NEJM* 1999 Dec 16;341(25)1874-1881.
5. Spector SA, Hsia K, Yong FH, et al. Patterns of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Infected Children. *JID* 2000;182(6) 1769-1773.
6. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS, Hwang F, Cundy KC, Rooney JF, et al. 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 Sep;42 (9):2380-4.
7. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. 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.
8. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002 Jun 14;16 (9):1257-63.
9. 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.
10. 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. June 9, 2005.

11. 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.
12. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients. *AIDS* 2006 Dec 15; 43(5):535-540.
13. 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>
14. 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.
15. DeJesus E, Young B, et al. Simplification of Antiretroviral Therapy to a Single Tablet Regimen Consisting of Efavirenz, Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Unmodified Antiretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:163-174.
16. Benaboud, S., et al. 2011. Concentrations of Tenofovir and Emtricitabine in Breast Milk of HIV-1 Infected Women in Abidjan, Côte d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEMAA Study, Step 2. *Antimicrob. Agents Chemother*; 55: 1315-1317.
17. Huang L, Parikh S, Rosenthal PJ, Lizak P, Marzan F, Dorsey G, Havlir D, Aweeka FT. Concomitant Efavirenz Reduces Pharmacokinetic Exposure to the Antimalarial Drug Artemether–Lumefantrine in Healthy Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 61:310–316.
18. Monographie d'Atripla[®], Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences Canada Inc., date de révision : 12 février 2020, numéro de contrôle : 235076.
19. Étude comparative de la biodisponibilité (Étude n° 2011-2630) des comprimés Teva-éfavirenz/emtricitabine/tenofovir à 600/200/300 mg et des comprimés Atripla[®] à 600/200/300 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR** Comprimés d'éfavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir Norme Teva

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR contient trois médicaments — l'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil — réunis en un seul comprimé.

L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil sont des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) du VIH (virus de l'immunodéficience acquise) et l'éfavirenz est un analogue non nucléosidique/nucléotidique inhibiteur de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH. Le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine sont des ingrédients entrant dans la composition des comprimés d'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR peut être administré seul en tant que schéma thérapeutique complet, ou encore en association avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement des personnes infectées par le VIH.

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est réservé aux adultes de plus de 18 ans. TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 18 ans et chez les adultes de plus de 65 ans.

Les effets de ce médicament :

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR aide à bloquer la transcriptase inverse du VIH, un composant chimique (enzyme) dans votre corps dont le VIH a besoin pour se multiplier. TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR diminue la quantité de VIH présent dans le sang (charge virale). Cette diminution de 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). TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR peut également aider à augmenter le nombre de cellules T (cellules CD4).

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne guérit pas l'infection par le VIH ou le SIDA et ses effets à long terme sont actuellement inconnus. Les personnes traitées par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR peuvent encore contracter des infections opportunistes ou d'autres complications associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes sont des infections qui se développent en raison de l'affaiblissement du système immunitaire, par exemple la pneumonie, les infections à herpèsvirus et les infections par le complexe *Mycobacterium avium* (CMA). **Il est très important que vous rencontriez votre médecin régulièrement pendant que vous prenez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.**

Comme rien n'indique que TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR réduit le risque de transmission sexuelle ou sanguine du VIH, il est important que vous ayez des pratiques sexuelles sans risque et que vous n'utilisiez ni n'échangez d'aiguilles souillées.

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

Il vous appartient de discuter avec votre médecin afin de déterminer si TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR vous convient.

Ne prenez pas TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- Vous prenez au moins un des médicaments figurant sous la rubrique « **Médicaments ne devant pas être pris avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR** » de ce feuillet de renseignements (voir **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**).
- Vous êtes atteint d'une maladie des os ou de complications osseuses et n'en avez pas discuté avec votre médecin, ou encore vous êtes à risque d'être atteint de tels problèmes.
- Vous êtes allergique à TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ou à l'un de ses ingrédients. Les ingrédients médicinaux sont l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir DF (voir **Les ingrédients non médicinaux importants sont :**).

Les ingrédients médicinaux sont :

L'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF).

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Alcool polyvinylique, carmin, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, poloxamère, polyéthylène glycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est offert en comprimés renfermant chacun 600 mg d'éfavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil) comme ingrédients actifs. En forme de capsule, ces comprimés pelliculés sont de couleur rose pâle à rose et portent l'inscription « TV » gravée d'un côté et « 5234 » de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un agent dessiccant (Sorb-It® contenant 3 grammes 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'emtricitabine et le ténofovir DF — deux ingrédients de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR — appartiennent à une classe de médicaments (les INTI) qui peuvent provoquer une affection appelée « acidose lactique », accompagnée d'une augmentation du volume du foie. Cet effet indésirable est rare, mais il est grave et a parfois été fatal.
 - Les symptômes de l'acidose lactique incluent les manifestations suivantes : faiblesse prononcée, fatigue ou inconfort; malaises gastriques inhabituels ou inattendus; sensation de froid, étourdissements ou sensation de tête légère; rythme cardiaque soudainement irrégulier. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes, en particulier si elles ont un excédent de poids important. Si vous ressentez de tels symptômes pendant le traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, consultez votre médecin immédiatement.
 - Les symptômes non spécifiques d'un trouble hépatique comprennent les suivants : nausées, vomissements, douleurs à l'estomac et coloration jaunâtre de la peau et des yeux.

Si vous éprouvez ces symptômes d'acidose lactique ou de trouble hépatique, cessez de prendre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et consultez votre médecin immédiatement.
- **Des « poussées » d'hépatite B** pourraient survenir (au cours desquelles la maladie réapparaît de manière plus grave qu'avant) si vous arrêtez de prendre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Vous ne devez donc pas cesser de prendre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR sans l'avis de votre médecin. Si vous cessez de prendre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, mentionnez immédiatement à votre médecin tout symptôme nouveau, anormal ou en voie d'aggravation que vous ressentez après l'arrêt du traitement. Après l'arrêt du traitement, votre médecin devra continuer à vérifier votre état de santé et vous faire passer des tests de sang, afin de vérifier l'état de votre foie. TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas approuvé pour le traitement de

l'infection par le VHB.

- L'effet indésirable le plus grave qui puisse survenir est le risque de lésions rénales, y compris des lésions aux cellules rénales, l'inflammation des tissus rénaux et l'insuffisance rénale. Il se peut que votre médecin surveille votre fonction rénale avant et pendant votre traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Des troubles rénaux ont été observés chez certains patients traités par le ténofovir DF (un ingrédient de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR). Votre médecin devra peut-être effectuer des analyses de sang additionnelles si vous avez déjà eu des troubles rénaux ou si vous devez prendre un autre médicament pouvant causer des troubles rénaux.
- Le ténofovir DF, un ingrédient de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, a eu des effets nocifs sur les os des animaux. Consultez votre médecin si vous ressentez une douleur aux os, subissez une fracture des os ou avez d'autres complications osseuses. **Si vous êtes atteint de troubles osseux, vous pourriez discuter avec votre médecin de la possibilité de prendre un apport complémentaire de calcium et de vitamine D. On ignore cependant les effets de l'administration de compléments de calcium et/ou de vitamine D.**
- Les patients qui ont des étourdissements, qui ont de la difficulté à se concentrer ou qui sont somnolents ne doivent pas conduire de véhicule ou faire fonctionner des machines.
- **Les femmes qui prennent TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doivent pas devenir enceintes pendant le traitement, ni pendant les 12 semaines qui suivent l'interruption du traitement.** Des anomalies congénitales graves ont été observées chez la progéniture des animaux et chez les enfants de femmes ayant été traitées par l'éfavirenz — un ingrédient de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR — pendant la grossesse. On ignore si l'éfavirenz est la cause de ces anomalies. Vous devez toujours utiliser une méthode contraceptive fiable de type barrière même si vous ou votre partenaire utilisez d'autres méthodes de contraception comme la pilule ou un autre traitement hormonal (par exemple implants, injections). TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR peut demeurer dans le sang pendant une certaine période après l'abandon du traitement. Par conséquent, vous devriez continuer d'utiliser une méthode contraceptive fiable dans les 12 semaines qui suivent l'abandon du traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Si vous êtes enceinte ou que vous le devenez pendant votre traitement par TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, votre médecin peut vous inscrire au registre des femmes enceintes sous traitement antirétroviral (*Antiretroviral Pregnancy Registry*). Ce registre permet de surveiller le pronostic fœtal chez les femmes enceintes recevant un traitement antirétroviral.
- Dans quelques cas, une dépression grave, des pensées étranges ou un comportement agressif se sont manifestés

chez des patients traités par l'éfavirenz, un des ingrédients de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

Certains patients ont eu des pensées suicidaires et d'autres se sont effectivement suicidés. Ces problèmes sont plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de maladie mentale. Si vous pensez avoir ces symptômes, vous devriez communiquer immédiatement avec votre médecin, qui décidera alors si vous devez continuer à prendre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

- Si une éruption cutanée (rash) apparaît durant le traitement, consultez votre médecin, car certains types d'éruption cutanée peuvent être graves.

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de commencer à prendre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR (éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir DF).

Vous avez déjà eu une réaction cutanée potentiellement mortelle (p. ex. le syndrome de Stevens-Johnson).

Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter : Vous ne devez pas allaiter si vous êtes infectée par le VIH ou si vous prenez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Vous pouvez transmettre le VIH à votre bébé par votre lait. De plus, toutes les composantes de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, soit l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir DF, peuvent se retrouver dans votre lait et causer du tort à votre bébé. Consultez votre médecin pour connaître le meilleur moyen de nourrir votre bébé.

Vous avez d'autres troubles médicaux : Informez votre médecin de tout autre trouble médical, en particulier de problèmes hépatiques ou rénaux, de pancréatite (inflammation du pancréas), de convulsions ou de maladie mentale, ou encore si vous êtes atteint d'une maladie des os ou de complications osseuses ou êtes exposé à de tels problèmes.

Vous avez ou avez déjà eu un trouble du rythme cardiaque comme :

- un allongement de l'intervalle QT
- un rythme cardiaque irrégulier
- un trouble cardiaque appelé torsades de pointes

Vous prenez d'autres médicaments : Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'il s'agisse d'agents vendus sur ordonnance ou non, d'herbes médicinales ou de suppléments alimentaires (**voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**).

Autres mises en garde particulières : Votre glycémie (taux de glucose dans le sang) ou votre taux de gras (lipides) dans le sang peut augmenter avec la prise d'un traitement contre le VIH. Il se peut que votre médecin vous prescrive des analyses de sang.

Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions médicamenteuses avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

Médicaments ne devant pas être pris avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR :

- **Propulsid (cisapride)*, Versed (midazolam), Halcion (triazolam), dérivés de l'ergot (p. ex. Wigraine et Cafergot), Hismanal (astémizole)*, Seldane (terfénadine)*, Vaseor (bépridil)* ou Orap (pimozide).** La prise de ces médicaments avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR risque d'entraîner des effets secondaires graves, voire mortels.
- Zepatier^{MD} (elbasvir/grazoprévir), car il pourrait y avoir une perte d'effet de Zepatier^{MD}.
- Vfend (voriconazole), car la prise concomitante peut rendre le voriconazole inefficace ou augmenter le risque d'effets secondaires de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
- **Ne prenez pas TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR si vous prenez du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des produits qui en contiennent.** Le millepertuis est un produit de phytothérapie vendu en tant que supplément alimentaire. La prise de millepertuis peut diminuer les concentrations d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et entraîner une augmentation de la réponse virologique ainsi qu'une résistance à l'éfavirenz ou aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

*Non commercialisé au Canada.

Si vous prenez un des médicaments suivants, il est également important de le mentionner à votre médecin :

- TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas être utilisé avec 3TC, Combivir, COMPLERA, DESCOVY, EMTRIVA, GENVOYA, Heptovir, HEPSERA, Kivexa, ODEFSEY, Triumeq, Trizivir, TRUVADA, STRIBILD ou VIREAD. TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas non plus être utilisé avec SUSTIVA, sauf si votre médecin estime qu'une modification de la dose est nécessaire (p. ex. avec de la rifampine).
- Ne prenez pas TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent avoir un effet sur vos reins et que vous n'en avez pas discuté avec votre médecin. TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas être utilisé en même temps ou peu de temps après la prise de cidofovir, de ganciclovir, de vancomycine ou d'aminosides, car cela pourrait affecter vos reins.
- Reyataz (sulfate atazanavir), Fortovase* ou Invirase (saquinavir); on doit remplacer ces médicaments par d'autres médicaments si on doit les prendre avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. **Si votre médecin prescrit le sulfate d'atazanavir et TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR vous devrez peut-être faire l'objet d'un suivi plus étroit pour les effets indésirables.**

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

- Biaxin (clarithromycine). Biaxin pourrait interagir avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et affecter l'activité électrique de votre cœur. **Biaxin doit être remplacé par un autre médicament lorsqu'il est pris avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.**
- Celsenti (maraviroc)
- Crixivan (indinavir), méthadone, Mycobutin (rifabutine), Zoloft (sertraline), Wellbutrin SR, Wellbutrin XL ou Zyban (bupropion); **on peut devoir adapter la dose de ces médicaments en cas de prise concomitante avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.**
- Didanosine ou didanosine EC; Videx ou Videx EC (didanosine); ténofovir DF (un composant de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR). Ces agents peuvent faire augmenter la quantité de didanosine présente dans votre sang, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables. **Il se peut donc que vous deviez être suivi de plus près** si vous prenez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR en concomitance avec de la didanosine. De plus, il pourrait être nécessaire de modifier la dose de didanosine.
- Kaletra (lopinavir/ritonavir) ou HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir); ces agents peuvent faire augmenter la quantité de ténofovir DF (un ingrédient de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR) présente dans votre sang, ce qui pourrait entraîner davantage d'effets indésirables. **Il se peut donc que vous deviez être suivi de plus près** si vous prenez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR en concomitance avec Kaletra ou TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR avec HARVONI. De plus, il pourrait être nécessaire de modifier la posologie du Kaletra.
- EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilprévir) ne doivent pas être utilisés avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, car on s'attend à ce qu'ils diminuent la quantité de velpatasvir (un composant d'EPCLUSA et de VOSEVI) et de voxilprévir (un composant de VOSEVI) dans votre sang, ce qui pourrait réduire l'efficacité d'EPCLUSA ou de VOSEVI.
- L'administration concomitante de Maviret^{MD} (glécaprévir/pibrentasvir) et de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas recommandée.
- Anticonvulsivants [par exemple, Dilantin (phénytoïne), Tegretol (carbamazépine) ou le phénobarbital]; il se pourrait que le médecin remplace ces agents par un autre médicament ou qu'il en vérifie les taux sanguins de temps à autre.
- Il est possible que Sporanox (itraconazole) et Posanol (posaconazole) doivent être remplacés par un autre médicament si vous prenez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
- Médicaments qui abaissent le taux de cholestérol comme Lipitor (atorvastatine), Pravachol (pravastatine) et Zocor (simvastatine).
- Rifadin (rifampine) ou tout médicament contenant de la rifampine comme Rofact et Rifater.
- Inhibiteurs des canaux calciques, tels que Cardizem ou Tiazac (diltiazem), Covera HS, Isoptin SR ou Tarka (vérapamil), et d'autres.
- Immunosuppresseurs, tels que Neoral (cyclosporine), Advagraf ou Prograf (tacrolimus), Rapamune ou Torisel (sirolimus).
- Agents antiviraux contre l'hépatite C, tels que Galexos (siméprévir).
- Antipaludiques comme Coartem* et Riamet* (artéméter/luméfantine). Ces médicaments pourraient interagir avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et affecter votre cœur. Malarone (atovaquone/proguanil) (un antipaludique).
- L'effet de la consommation d'alcool ou d'une drogue à usage récréatif (drogue de rue, illicite) pendant un traitement par l'éfavirenz n'a fait l'objet d'aucune étude. Comme il y a un risque d'interactions entre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et ces substances, consultez votre médecin avant d'en utiliser en association avec TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

* Médicament non commercialisé au Canada

Ces médicaments ne sont pas les seuls à pouvoir causer des problèmes si vous prenez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Veillez donc à informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

Il est recommandé de dresser une liste de tous les médicaments, en vente libre ou non, ainsi que des herbes médicinales que vous prenez, et d'y noter les doses et la fréquence des prises. Faites-en une nouvelle lorsque vous prenez de nouveaux médicaments ou herbes médicinales, ou lorsque vous cessez d'en prendre certains. Remettez une copie de cette liste à tous vos médecins et pharmaciens **chaque fois** que vous les consultez ou lorsque vous faites exécuter une ordonnance. De cette façon, le médecin aura une vue d'ensemble des médicaments que vous prenez, ce qui l'aidera à décider de l'approche thérapeutique qui vous convient le mieux.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Prenez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR exactement comme vous l'a prescrit le médecin et suivez à la lettre les instructions inscrites sur l'étiquette. Établissez un schéma posologique et veillez à le suivre exactement.

Lorsque votre provision de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR commence à diminuer, prenez rendez-vous avec votre médecin ou passez chez votre pharmacien

pour vous réapprovisionner. Ceci est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous cessez de prendre le médicament, même pendant une très courte période. Le cas échéant, le virus pourrait devenir résistant à TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR et être plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments qui ont été prescrits spécifiquement pour votre usage personnel. Ne donnez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR à personne d'autre et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre.

N'utilisez pas ce médicament si le sceau de sécurité du flacon est brisé ou absent.

Dose habituelle chez l'adulte :

- La dose habituelle de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR est de un comprimé par voie orale (par la bouche) une fois par jour.
- TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être pris à jeun. Certains des effets indésirables de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR peuvent être plus faciles à tolérer si le médicament est pris au coucher.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Il est important de ne pas omettre aucune dose. Si vous oubliez de prendre une dose de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, prenez-la dès que vous y pensez, le même jour. **Ne prenez pas** plus de 1 dose de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR par jour. **Ne prenez jamais** 2 doses en même temps. Si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables les plus fréquents de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil sont les suivants :

- Effets affectant le système nerveux tels qu'étourdissements, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la concentration, rêves inhabituels.
- Maux de tête
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Éruptions cutanées
- Flatulence (gaz intestinaux)

- Fatigue
- Démangeaisons
- Réactions allergiques (y compris l'enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge)
- Douleur abdominale

Les autres effets secondaires peuvent comprendre la pancréatite (inflammation du pancréas) et l'essoufflement.

Des variations de la couleur de la peau (petites taches ou taches de rousseur) peuvent se produire pendant la prise de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

Dans quelques cas, une dépression grave, des pensées étranges ou un comportement agressif se sont manifestés chez des patients sous éfavirenz, un des ingrédients de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR. Certains patients ont eu des pensées suicidaires et d'autres se sont effectivement suicidés. Ces problèmes sont plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de maladie mentale. Si vous pensez avoir ces symptômes, vous devriez communiquer immédiatement avec votre médecin, qui décidera alors si vous devez continuer à prendre TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

Chez certains patients recevant un traitement antirétroviral, on a observé une répartition anormale ou une accumulation des tissus adipeux, incluant l'accumulation de graisses au niveau du dos et de la nuque (« bosse de bison »), des seins et du tronc. Il peut également se produire une atrophie périphérique (bras, jambes) et une émaciation du visage. Les causes et les effets à long terme de ces changements sur la santé sont encore inconnus.

Certains patients ont eu des problèmes hépatiques graves, y compris une insuffisance hépatique ayant entraîné la nécessité d'une transplantation ou la mort. La plupart de ces effets indésirables graves sont survenus chez des patients atteints d'une maladie hépatique chronique, comme une infection hépatique, mais quelques cas ont été signalés chez des patients ne présentant aucune maladie hépatique préexistante.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent			
Effet : Manifestations psychiatriques graves. Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Dépression grave • Pensées suicidaires • Pensées étranges • Comportement agressif 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ 	
Peu fréquent			
Effet : Manifestations Psychiatriques graves Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Catatonie (incapacité à bouger ou à parler pendant un certain temps) 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ 	
Effet : Éruption cutanée grave Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Cloques ou desquamation • Cloques ou desquamation atteignant la bouche, les lèvres ou la gorge • Fièvre et sensation de malaise général 			<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓
Rare			
Effet : Acidose lactique. Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faiblesse ou de fatigue extrêmes • Douleur musculaire inhabituelle • Maux d'estomac accompagnés de nausées et de vomissements • Sensation de froideur, en particulier dans les bras et les jambes • Étourdissements ou sensation de tête légère • Fréquence cardiaque irrégulière 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE						
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament			
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas				
Effet : Hépatotoxicité (grave problème de foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de lipides dans le foie). Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) • Urines foncées • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant quelques jours ou plus • Malaises gastriques (nausées) • Douleur dans le bas de l'estomac 					<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	
Troubles rénaux Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Besoin d'uriner plus fréquent ou moins fréquent, soif • Enflure des jambes et des pieds • Sensation de fatigue ou manque d'énergie 					<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	
Très rare						
Effet : Poussées de l'infection par l'hépatite B après l'arrêt du traitement. Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) • Urines foncées • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant quelques jours ou plus • Malaises gastriques (nausées) • Douleur dans le bas de l'estomac 					<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	

L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Vous pourriez être plus exposé à l'acidose lactique ou à des troubles hépatiques graves si vous avez un excédent de poids

important (obésité) ou si vous prenez des analogues nucléosidiques, tels que TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR, depuis longtemps.

Des cas de douleurs musculaires, de faiblesse musculaire, de douleurs osseuses et de ramollissement des os (contribuant dans de rares cas aux fractures) ont également été signalés chez des patients sous ténofovir DF (un ingrédient de TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR).

D'autres effets secondaires ont été signalés chez des patients prenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil. Cette liste d'effets secondaires **n'est pas** exhaustive. Si vous avez des questions sur les effets secondaires, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmière. Signalez immédiatement tout symptôme nouveau ou persistant à votre médecin. Votre médecin peut être en mesure de vous aider à mieux composer avec ces effets secondaires.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ainsi que tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être conservé à une température comprise entre 15 °C et 30 °C (59 °F – 86 °F). Il devrait rester stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Ne conservez pas vos médicaments dans des endroits trop chauds ou trop froids.
- Ne gardez pas de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Lorsque vous vous débarrassez de vos médicaments, faites en sorte que les enfants ne les retrouvent pas.
- Conservez TEVA-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR dans son flacon d'origine et veillez à ce qu'il reste fermé hermétiquement en tout temps.

Déclaration des effets secondaires

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : 1^{er} juin 2020