

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate

(Éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil) en comprimé

**600 mg d'éfavirenz
200 mg d'emtricitabine
300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil**

Norme Mylan

Agent antirétroviral

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

Date of Révision : 27 juillet 2020

N° de contrôle de la présentation : 241548

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I. RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 17 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 25 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 42 |
| SURDOSAGE | 43 |
| MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 44 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 48 |
| CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 48 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 48 |
| PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 50 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 50 |
| ESSAIS CLINIQUES | 54 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 62 |
| VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE) | 62 |
| TOXICOLOGIE | 66 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 73 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et teneur | Tous les ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|--|
| Orale | Comprimé d'éfavirenz à 600 mg/ emtricitabine à 200 mg/ fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg | Silice colloïdale, croscarmellose sodique, oxyde de fer rouge, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule rose Opadry II 85F94172, qui contient de l'oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, macrogol/PEG, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (éfavirenz [EFV]/emtricitabine [FTC]/ fumarate de ténofovir disoproxil [TDF]) est indiqué pour être utilisé seul en tant que traitement complet ou en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection du VIH-1 chez l'adulte (voir **ESSAIS CLINIQUES, Description des études cliniques et les EFFETS INDÉSIRABLES**).

Gériatrie (patients de plus de 65 ans) :

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur les composants d'éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes.

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas recommandé pour une administration pédiatrique.

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité clinique importante à l'un ou l'autre de ses ingrédients. Consultez la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour obtenir la liste complète des ingrédients.

L'EFV est en compétition pour l'isoenzyme CYP3A4 et peut entraîner une inhibition du métabolisme de certains médicaments, exposant ainsi les patients à des réactions indésirables graves ou constituant un danger de mort. Les médicaments qui sont contre-indiqués avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate sont indiqués dans le Tableau 1. Voir également **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses**.

Tableau 1. Médicaments contre-indiqués avec l'éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir en comprimés

| Classe de médicaments : nom du médicament | Commentaire clinique |
|---|---|
| Antiarythmique : bépridil* | CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves ou constituant un danger de mort, telles que des arythmies cardiaques. |
| Agents antiviraux contre le VHC : elbasvir/grazoprévir | CONTRE-INDICATION due aux 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-INDICATION due au fait que l'EFV réduit de façon marquée la concentration plasmatique du voriconazole et que l'administration concomitante de ces deux médicaments peut diminuer l'efficacité thérapeutique du voriconazole. Également, le voriconazole augmente de façon marquée la concentration plasmatique de l'EFV, ce qui peut élever le risque d'effets secondaires associés à l'EFV. Étant donné que Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est un produit d'association en doses fixes, la dose d'EFV ne peut être modifiée; par conséquent, le voriconazole et Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne peuvent être coadministrés. |
| Antihistaminiques : astémizole*, terfénadine* | CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves ou constituant un danger de mort, telles que des arythmies cardiaques. |
| Antimigraineux : dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine) | CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves ou constituant un danger de mort, telles qu'une toxicité aiguë à l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques et l'ischémie des membres et d'autres tissus. |
| Benzodiazépines : midazolam, triazolam | CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves ou constituant un danger de mort, telles qu'une sédation accrue ou prolongée ou une dépression respiratoire. |
| Neuroleptiques : pimozide | CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves ou constituant un danger de mort, telles que des arythmies cardiaques. |
| Agents agissant sur la motilité GI : cisapride* | CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves ou constituant un danger de mort, telles que des arythmies cardiaques. |
| Plantes médicinales : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) | CONTRE-INDICATION due au risque de réduction des concentrations plasmatiques d'EFV. Cet effet est dû à une induction de CYP3A4 et peut entraîner une perte de réponse virologique et une résistance possible à l'EFV ou à 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 fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris VIREAD, un composant de l'éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire et pancréatique**).

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'innocuité et l'efficacité de Mylan-Efavirenz/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. On a observé une aggravation de l'hépatite B chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH à la suite de l'arrêt d'un traitement à EMTRIVA^{MD} ou VIREAD^{MD}, deux des composants d'éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil. Chez certains patients infectés par le VHB et traités par EMTRIVA, l'aggravation de l'hépatite B était associée à une décompensation du foie et à une insuffisance hépatique. La fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH et le VHB doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement avec l'éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS : Populations Particulières**).

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

Généralités

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne doit pas être administré en concomitance avec les médicaments apparentés suivants, y compris COMPLERA^{MD} (FTC/rilpivirine/ TDF), EMTRIVA^{MD} (FTC), TRUVADA^{MD} (FTC/ TDF), STRIBILD^{MD} (elvitégravir/cobicistat/FTC/TDF) et VIREAD (TDF).

En raison des similarités entre la FTC et la lamivudine, Mylan-Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate ne doit pas être administré avec des médicaments qui contiennent de la lamivudine, comme Combivir^{MD} (lamivudine/zidovudine), 3TC^{MD} (lamivudine), Heptovir^{MD} (lamivudine), Kivexa^{MD} (abacavir/lamivudine), Triumeq^{MD} (dolutégravir/abacavir/lamivudine) et Trizivir^{MD} (abacavir/lamivudine/zidovudine).

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne doit pas être administré en concomitance avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide (TAF), y compris DESCOVY^{MD} (FTC/TAF) ou GENVOYA^{MD} (elvitégravir/cobicistat/FTC/TAF), ODEFSEY^{MC} (FTC/rilpivirine/TAF), ou VEMLIDY^{MC} (TAF).

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne doit pas être administré avec HEPSERA^{MD} (adéfovir dipivoxil).

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne doit pas être administré avec SUSTIVA^{MD} (EFV), sauf quant il est requis pour un ajustement de la dose d'EFV (p. ex. avec la rifampicine) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les données d'essais cliniques portant sur des patients qui sont passés d'un régime à base d'IP à l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés indiquent que ces patients pourraient présenter un taux de réponse inférieur à ceux des patients qui continuent de suivre leur régime initial (**voir ESSAIS CLINIQUES**). Par conséquent, les patients qui passent d'un régime à base d'IP à l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés pour déceler tout effet indésirable lié au traitement et toute augmentation de leur charge virale.

Carcinogénèse, mutagenèse, baisse de la fertilité

Éfavirenz :

On a effectué des études sur le pouvoir carcinogène de l'EFV administré par voie orale chez des souris et des rats. Les souris ont reçu des doses de 0, 25, 75, 150 et 300 mg/kg par jour pendant deux ans. L'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes alvéolaires et bronchiolaires pulmonaires a été plus élevée qu'initialement chez les femelles, à toutes les doses. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux mesures prises initialement n'a été observée chez les mâles. L'exposition systémique (selon l'ASC) chez les souris a été environ 1,7 fois supérieure à celle observée chez les humains recevant 600 mg par jour. Lors des études où on a administré à des rats des doses d'EFV de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg par jour pendant deux ans, on n'a signalé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux mesures prises initialement. L'exposition chez les rats a été inférieure à celle notée chez les humains.

Le mécanisme du pouvoir carcinogène est inconnu. Toutefois, lors d'analyses de toxicologie génétique, l'EFV n'a été associé à aucun signe d'activité mutagène ou clastogène lors d'une série d'études *in vitro* et *in vivo*. Ces analyses ont inclus des tests de mutations bactériennes chez *S. typhimurium* et *E. coli*, des tests de mutations chez des cellules de mammifères (cellules ovariennes du hamster chinois), des tests d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes circulants des humains ou dans les cellules ovariennes du hamster chinois, et un test du micronoyau *in vivo* sur la moelle osseuse de souris. En raison de l'absence d'activité génotoxique associée à l'EFV, la pertinence pour les humains de la présence de néoplasmes chez les souris traitées avec de l'EFV est inconnue.

L'éfavirenz n'a pas altéré l'accouplement ni la fertilité des rats et des rates, et il n'a pas modifié le sperme des mâles traités. La capacité de reproduction des descendants de rates ayant été traitées par l'EFV n'a pas été touchée. Étant donné la clairance rapide de l'EFV chez le rat, les expositions systémiques de ces études ont été inférieures ou égales à celles observées chez les humains ayant reçu des doses thérapeutiques d'EFV.

Emtricitabine :

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

systemique humaine à la dose thérapeutique).

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

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

Fumarate de ténofovir disoproxil :

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

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

Aucun effet sur la fertilité, les capacités d'accouplement ou les premiers stades de développement de l'embryon n'a été observé après l'administration de 600 mg/kg/jour de TDF à des rats mâles pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rats femelles pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au septième jour de la gestation. On a cependant observé une altération du cycle œstral chez les rats femelles. Une dose de 600 mg/kg/jour est équivalente à 19 fois la dose humaine (en fonction de la surface corporelle).

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc :

L'emploi de l'EFV a été associé à un allongement de l'intervalle QTc (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On doit envisager un médicament autre que Mylan-Efavirenz /Emtricitabine /Tenofovir Disoproxil Fumarate lors de l'administration concomitante avec un médicament dont le risque de torsade de pointes est connu ou lors de l'administration à des patients chez qui le risque de torsade de pointes est plus élevé.

Interactions médicamenteuses

Utilisation avec certains traitements contre le VHC :

L'exposition au ténofovir est accrue lorsqu'efavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir

disoproxil est administré en concomitance avec HARVONI^{MD} (lédipasvir/sofosbuvir). Les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés chez les patients recevant l'éfavirenz/emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec HARVONI, particulièrement chez ceux présentant un risque élevé de dysfonctionnement rénal (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'administration concomitante d'EFV/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil avec EPCLUSA^{MC} (sofosbuvir/velpatasvir) a donné lieu à une augmentation de l'exposition au ténofovir et une diminution de l'exposition au velpatasvir. La coadministration d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et d'EPCLUSA n'est pas recommandé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il a été démontré que l'administration d'EFV en comcomitance avec un régime posologique contre le VHC contenant du velpatasvir réduisait l'exposition au velpatasvir. L'administration d'EFV/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec EPCLUSA^{MD} (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 voxilaprèvir devrait diminuer avec l'administration de VOSEVI^{MD} (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) en concomitance avec . L'administration d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec EPCLUSA ou VOSEVI n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

Éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil peut entraîner des étourdissements, une altération de la concentration et/ou de la somnolence à cause du composant EFV. Il faudrait conseiller aux patients d'éviter toute activité pouvant être dangereuse, comme conduire une voiture ou faire fonctionner des machines, s'ils éprouvent de tels symptômes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Neurologique**).

Système endocrinien et métabolisme

Lipides sériques et glucose sanguin :

Les taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter pendant un traitement antirétroviral. Le contrôle de la maladie et les changements au niveau du style de vie peuvent également contribuer à ces hausses. On doit envisager une surveillance des taux de lipides sériques et de la glycémie. Tout trouble lipidique ou augmentation de la glycémie doit être pris en charge en adoptant une approche clinique appropriée.

Système hépatique, biliaire et pancréatique

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose :

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, notamment le composant TDF d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH. Une majorité de cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et l'emploi prolongé d'analogues nucléosidiques pourraient

constituer des facteurs de risque. Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients qui présentent des facteurs de risque connus de maladie hépatique. Toutefois, des cas ont également été rapportés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Le traitement avec Mylan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate doit être interrompu chez tout patient qui présente des signes cliniques ou des résultats d'analyse de laboratoire qui semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité grave (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée des transaminases).

Hépatotoxicité – EFV :

Des cas d'insuffisance hépatique sont survenus après la commercialisation, chez des patients recevant de l'EFV, dont certains chez des patients ne présentant ni maladie hépatique préexistante ni autres facteurs de risque identifiables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests biochimiques et EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance**).

Chez les patients dont le taux de transaminases sériques demeure élevé, soit plus de cinq fois la limite supérieure de la normale, il faut déterminer si les avantages du maintien du traitement par Mylan-Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate l'emportent sur les risques potentiels d'hépatotoxicité importante.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude approfondie n'a porté sur la pharmacocinétique de l'EFV chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) en raison de l'insuffisance des données. Mylan-Efavirenz/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate doit être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques légers, du fait que l'EFV subit un métabolisme important par le cytochrome P450 et que l'expérience clinique est limitée. On devrait suivre de près ces patients pour déceler tout effet indésirable et effectuer, à intervalles réguliers, des épreuves de laboratoire permettant d'évaluer la maladie hépatique. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests biochimiques; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement de la dose en cas d'insuffisance hépatique; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique : Populations particulières et états pathologiques**.)

Le ténofovir et le ténofovir disoproxil ne sont pas métabolisés par les enzymes du foie. Aucun changement pharmacocinétique cliniquement pertinent n'a été observé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, la FTC ne semble pas être métabolisée par les enzymes du foie, ce qui pourrait réduire l'impact d'une insuffisance hépatique.

L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'ont pas été établies ou particulièrement étudiées chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique et qui suivent un traitement antirétroviral présentent un risque plus élevé d'effets hépatiques indésirables qui peuvent être fatals. En cas de thérapie antivirale concomitante contre l'hépatite B ou C, veuillez consulter également les renseignements pertinents sur le produit pour ces médicaments. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières**).

Pancréatite :

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

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'incidence de pancréatite clinique a été similaire chez les patients traités par l'EFV, 1 sur 1 008 (0,1 %), et chez les patients ne recevant pas l'EFV, 2 sur 635 (0,3 %). Les cas d'élévation asymptomatique de l'amylasémie ont été beaucoup plus nombreux chez les patients traités par l'EFV (600 mg) que chez ceux du groupe témoin.

Des cas d'hypertriglycéridémie pouvant parfois prédisposer à la pancréatite ont été signalés chez des patients recevant l'EFV. Parmi les patients présentant un taux élevé de triglycérides, il n'y a eu aucun cas de pancréatite. Étant donné que les taux de triglycérides n'ont pas été mesurés à jeun, la pertinence clinique exacte de ces données est inconnue.

Système immunitaire**Réactions d'hypersensibilité :**

Au cours des études cliniques, chez les patients traités par l'EFV, les réactions d'hypersensibilité ont été peu fréquentes (< 1 %).

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire :

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association, incluant les composants d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral, les patients répondant au traitement peuvent manifester une réaction inflammatoire à des infections opportunistes indolores ou résiduelles (par ex., infections par le complexe *Mycobacterium avium*, infection au cytomégalovirus, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) et tuberculose) pouvant dicter une évaluation plus approfondie et un traitement.

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

Appareil locomoteur**Effets sur les os :**

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

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

Des cas d'ostéomalacie (associée à une tubulopathie rénale proximale et contribuant peu fréquemment aux fractures) ont été rapportés en association avec l'utilisation de TDF (cf. **EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance : fumarate de ténofovir disoproxil**).

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

Neurologique

Symptômes touchant le système nerveux :

Au cours d'essais cliniques contrôlés, on a noté des symptômes touchant le système nerveux central (toutes classes, sans égard à la causalité) chez 53 % (531/1 008) des patients traités par l'EFV, comparativement à 25 % (156/635) de ceux des groupes témoins. Ces symptômes comprenaient entre autres des étourdissements (28,1 % des 1 008 patients), de l'insomnie (16,3 %), des troubles de la concentration (8,3 %), de la somnolence (7,0 %), des rêves étranges (6,2 %) et des hallucinations (1,2 %). Les autres symptômes qui ont été mentionnés sont l'euphorie, la confusion, l'agitation, l'amnésie, l'état de stupeur, des pensées anormales et la dépersonnalisation. La plupart de ces symptômes étaient de niveau léger ou modéré (50,7 %); 2,0 % des patients ont présenté des symptômes graves. De ce fait, 2,1 % des patients ont interrompu le traitement. La plupart du temps, ces symptômes se sont manifestés le premier ou le deuxième jour du traitement et ont généralement disparu après 2 à 4 semaines. Après 4 semaines de traitement, la prévalence des symptômes touchant le système nerveux dont l'intensité allait de modérée à grave a été de 5 à 9 % chez les patients recevant un traitement d'association comprenant l'EFV et de 3 à 5 % chez les patients recevant un traitement témoin. Les patients doivent être informés que ces symptômes s'atténuent habituellement avec le maintien du traitement. La prise de médicament au coucher

permet de mieux tolérer ces symptômes.

Une analyse des données à long terme, tirées de l'étude clinique (suivi médian de 180 semaines, 102 semaines et 76 semaines chez les patients recevant EFV + zidovudine + lamivudine, EFV + indinavir et de l'indinavir + zidovudine + lamivudine respectivement), a montré que l'incidence de nouveaux symptômes touchant le système nerveux chez des patients recevant l'EFV, après 24 semaines de traitement, a été généralement similaire à celle observée dans le groupe témoin recevant l'indinavir.

Les patients prenant Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate devraient être informés du risque d'effets additifs sur le système nerveux central, dû au composant EFV, associé à l'utilisation concomitante de Mylan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate et d'alcool ou de psychotropes.

Convulsions :

On devrait prendre des précautions chez les patients ayant des antécédents de convulsions. On a rarement observé des convulsions chez des patients recevant EFV, en général en présence d'antécédents médicaux connus de convulsions. En général, le taux de convulsions observé dans les études cliniques contrôlées a été de 0,89 % chez les patients traités par l'EFV et de 0,63 % chez les patients des groupes témoins. Les patients qui reçoivent en concomitance des médicaments anticonvulsivants, principalement métabolisés par le foie, tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, doivent faire mesurer les concentrations plasmatiques, à intervalles réguliers (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Troubles psychiatriques

Des réactions indésirables graves de nature psychiatrique ont été signalées chez des patients traités par l'EFV. Lors d'essais contrôlés menés chez 1 008 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 (sans égard à la causalité) d'effets psychiatriques spécifiques graves observés chez les patients recevant respectivement l'EFV et le traitement témoin a été la suivante : dépression grave (2,4 %, 0,9 %), idées suicidaires (0,7 %, 0,3 %), tentatives de suicide (0,5 %, 0 %), agressivité (0,4 %, 0,5 %), réactions paranoïdes (0,4 %, 0,3 %) et réactions maniaques (0,2 %, 0,3 %). Lorsqu'on a combiné et évalué collectivement des symptômes de nature psychiatrique semblables à ceux observés ci-dessus dans le cadre d'une analyse multifactorielle des données tirées d'une étude clinique, le traitement à base d'EFV a été associé à une fréquence accrue de ce type de symptômes psychiatriques. 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; des associations semblables ont été observées autant dans le groupe sous EFV que dans le groupe témoin. Dans le cadre de l'étude 006, on a signalé l'apparition de nouveaux symptômes graves de nature psychiatrique tout au long de l'étude, autant chez les patients du groupe traité par l'EFV que chez les patients du groupe témoin. Un pour cent des patients recevant l'EFV a interrompu le traitement en raison d'un ou de plusieurs de ce type de symptômes psychiatriques. Après la commercialisation, on a signalé à l'occasion des cas de suicide, de délire, et de comportements s'apparentant à la psychose et de catatonie; toutefois, aucun lien de causalité avec l'EFV n'a pu être établi. Les patients présentant des effets indésirables

graves de nature psychiatrique doivent consulter immédiatement un médecin qui établira si ces symptômes sont liés à l'emploi de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate et, le cas échéant, déterminera si le maintien du traitement comporte plus de risques que de bienfaits.

Système rénal

Néphrotoxicité :

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par voie rénale, alors que l'EFV ne l'est pas. Étant donné que l'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil 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 inférieure à 50 mL/min ne doivent pas prendre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate.

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, Pharmacovigilance**). La plupart de ces cas sont survenus chez des patients qui présentaient une maladie systémique ou rénale sous-jacente ou chez des patients qui prenaient des agents néphrotoxiques. Toutefois, certains cas sont survenus chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu.

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant d'amorcer le traitement et, en fonction des signes cliniques, en cours de traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Un suivi de routine du calcul de la clairance de la créatinine et du dosage du phosphore sérique devrait être effectué chez les patients à risque de néphropathie, y compris ceux ayant présenté des effets rénaux indésirables sous HEPSERA.

Il faut éviter de prendre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate en association avec un agent néphrotoxique ou suivant l'utilisation récente d'un agent néphrotoxique. 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. Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas d'administration de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate à des patients qui présentent des facteurs de risque connus de maladie hépatique et des antécédents de dysfonctionnement rénal; toutefois, des cas d'insuffisance rénale ont également été rapportés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu.

Peau

Éruption cutanée :

À cause de son composant EFV, Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate, n'est pas recommandé pour les patients ayant eu des réactions cutanées présentant un danger de mort (p. ex. Syndrome de Stevens-Johnson). L'administration de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate doit être interrompue chez les patients présentant un épisode d'éruption cutanée grave accompagnée de formation de cloques, de desquamation, d'atteinte des muqueuses ou de fièvre. La reprise du traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate après la résorption d'une éruption cutanée

grave ne doit être envisagée que si les avantages possibles l'emportent sur le risque, pour les patients n'ayant pas d'autre option thérapeutique par exemple. Pour les éruptions cutanées de grade 1 ou 2 (système d'évaluation de l'Institut national du Cancer), l'utilisation d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes pourrait améliorer la tolérance à l'éruption cutanée et sa résorption. Les patients qui ont interrompu le traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate à cause d'une éruption cutanée de grade 1 ou 2 peuvent reprendre le traitement.

Lors d'études cliniques contrôlées, 26 % (266 sur 1 008) des patients recevant 600 mg d'EFV ont présenté un nouvel épisode d'éruption cutanée, comparativement à 17 % (111 sur 635) des patients des groupes témoins. Une éruption cutanée associée à la formation de cloques, à une desquamation humide ou à une ulcération a été observée chez 0,9 % (9 sur 1 008) des patients traités par l'EFV. Les éruptions cutanées sont généralement des éruptions maculopapuleuses légères à modérées qui surviennent au cours des deux premières semaines du traitement par l'EFV (le temps moyen pour l'apparition chez les adultes était de 11 jours) et chez la plupart des patients qui restent sous traitement à l'EFV, l'éruption cutanée se résorbe dans un délai de 1 mois (durée moyenne, 16 jours). Lors des études cliniques, le taux d'abandon du traitement associé à une éruption cutanée a été de 6,4 % (17 sur 266), comparativement à 1,7 % (17 sur 1 008) pour l'ensemble des patients.

Au cours des études cliniques, chez les patients sous l'EFV, l'éruption cutanée de grade 4 (notamment l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens Johnson, le syndrome de Lyell et la dermatite acnéiforme) a été peu fréquente (< 1 %).

Il existe peu de données sur l'administration de l'EFV chez des patients dont le traitement par d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI a été interrompu. Dix-neuf patients qui ont abandonné leur traitement par la névirapine en raison d'une éruption cutanée ont été traités par l'EFV. Au cours du traitement par l'EFV, neuf de ces patients ont présenté une éruption cutanée d'intensité légère à modérée et deux patients ont dû interrompre le traitement pour cette raison.

Populations particulières

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

Il est recommandé que tous les patients infectés par le VIH subissent un test pour établir la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avant d'entreprendre un traitement antirétroviral. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le VHB et l'innocuité et l'efficacité de Mylan-Efavirenz/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. On a observé une aggravation de l'hépatite B chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH à la suite de l'arrêt d'un traitement par EMTRIVA ou VIREAD, deux des composants d'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Chez certains patients infectés par le VHB et traités par EMTRIVA, l'aggravation de l'hépatite B était associée à une décompensation du foie et à une insuffisance hépatique. La fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH et le VHB doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B. Chez les patients atteints de maladie hépatique grave ou de cirrhose, l'aggravation de l'hépatite post-traitement peut entraîner une décompensation hépatique. Par conséquent, l'interruption du

traitement chez ces patients sans instaurer un traitement anti-hépatite B de rechange n'est pas recommandée.

Femmes enceintes :

L'éfavirenz peut entraîner des effets nocifs chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, pendant le premier trimestre de la grossesse. Les femmes ne devraient pas devenir enceintes si elles prennent Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ainsi que pendant 12 semaines après l'interruption du traitement. Il faut toujours utiliser une méthode de contraception de type barrière en association avec une autre méthode de contraception (contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **TOXICOLOGIE**). En raison de la longue demi-vie de l'EFV, l'utilisation de méthodes de contraception appropriées pendant 12 semaines après l'interruption du traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est recommandée. Les femmes en âge de procréer devraient se soumettre à un test de grossesse avant de commencer le traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate.

L'éfavirenz n'a pas fait l'objet d'études appropriées et bien contrôlées chez la femme enceinte. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne devrait être administré durant la grossesse que si les bienfaits possibles justifient les risques probables pour le fœtus, par exemple si la femme enceinte ne dispose d'aucune autre option thérapeutique.

Éfavirenz : En juillet 2013, le registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral a répertorié de façon prospective 1 067 cas de femmes enceintes exposées à des traitements contenant de l'EFV, dont 904 l'ont été au cours du premier trimestre. On a observé des anomalies congénitales chez 18 des 766 nouveau-nés (exposition au cours du premier trimestre) et chez 3 des 160 nouveau-nés (exposition au cours du deuxième ou troisième trimestre). Une de ces anomalies signalées prospectivement lors d'une exposition au cours du premier trimestre touchait le tube neural. Un seul cas d'anophtalmie a été signalé à la suite d'une exposition à l'EFV au cours du premier trimestre de grossesse. Toutefois, ce cas s'est manifesté par des fissures faciales obliques graves et des brides amniotiques graves qui sont des manifestations connues de l'anophtalmie. Les résultats de sept rapports rédigés lors de l'utilisation post-commercialisation faisaient état d'anomalies du tube neural, incluant la méningo-myélocèle, toutes observées chez des mères exposées à un traitement contenant de l'EFV (à l'exclusion de toute association à doses fixes contenant de l'EFV) durant le premier trimestre de la grossesse. Bien qu'une relation de cause à effet entre ces cas et l'utilisation de l'EFV n'ait pu être établie, des anomalies similaires ont été observées lors d'études non cliniques l'EFV (voir **TOXICOLOGIE, toxicologie reproductive**).

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

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

maturation sexuelle à des doses maternotoxiques de 450 à 600 mg/kg (environ 14 à 19 fois la dose humaine, en fonction de la surface corporelle).

Registre des grossesses sous antirétroviraux : Un registre des grossesses sous antirétroviraux a été établi afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent à un traitement antirétroviral, y compris Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Nous encourageons les fournisseurs de soins de santé à enregistrer les patientes au <http://www.apregistry.com>
Téléphone : (800) 258-4263
Télécopieur : (800) 800-1052.

Femmes allaitantes :

Les femmes infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission postnatale de la maladie. Des études sur des rats ont montré que l'EFV est excrété dans le lait. Il a également été démontré que l'EFV passe dans le lait maternel humain. Chez l'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 la FTC et 300 mg de ténofovir montrent que le ténofovir et la FTC sont excrétés dans le lait maternel. Les nourrissons dont la mère est traitée avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate risquent de développer une résistance virale à la FTC. On ne connaît pas les risques associés au ténofovir (y compris le risque de développer une résistance virale au ténofovir) et autres risques associés à la FTC chez de tels nourrissons. Étant donné le risque de transmission du VIH et d'événements indésirables graves chez les nourrissons, il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leurs nourrissons pendant le traitement par Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate.

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas recommandé pour une administration pédiatrique.

Gériatrie (patients de plus de 65 ans) : Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur l'EFV, la FTC ou le TDF était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence, en tenant compte de la plus grande fréquence de fonctions hépatique, rénale ou cardiaque réduites et d'affections concurrentes ou autres thérapies médicamenteuses.

Surveillance et tests biochimiques

Enzymes hépatiques : Il est recommandé de surveiller les taux d'enzymes hépatiques avant et durant le traitement des patients qui souffrent d'une maladie hépatique sous-jacente, y compris l'hépatite B ou C, qui présentent une élévation marquée des transaminases ou qui reçoivent d'autres médicaments hépatotoxiques. La surveillance du taux d'enzymes hépatiques doit toujours être envisagée chez les patients sans dysfonctionnement hépatique préexistant ni autres facteurs de risque. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES : Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire et pancréatique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques

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

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'association EFV + FTC + TDF a été étudiée chez 460 patients, soit en tant que comprimé d'association en doses fixes d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (étude 073), soit en tant que composants (étude 934). Les effets indésirables observés dans le cadre de l'étude 934 (phase III) et de l'étude 073 (phase IV) étaient généralement comparables aux effets observés lors d'études antérieures portant sur les composants individuels.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans le cadre de l'étude 934 et qui étaient associés au schéma EFV + FTC + TDF jusqu'à la semaine 144 étaient les étourdissements (25 %), les nausées (18 %) et les rêves anormaux (17 %). Le schéma à l'étude a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 5 % des sujets (13/257) dans le groupe EFV + FTC + TDF et 11 % des sujets (29/254) dans le groupe lamivudine/zidovudine + EFV.

Dans le cadre de l'étude 073, les effets indésirables associés à l'éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés qui ont été signalés le plus souvent par les patients traités jusqu'à la semaine 48 étaient les troubles psychiatriques (16 %), les troubles du système nerveux (13 %) et les troubles gastro-intestinaux (7 %). La majorité des effets indésirables associés à l'éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés étaient de gravité légère, les étourdissements (11 %) et les rêves anormaux (7 %) étant les effets indésirables spécifiques signalés le plus souvent. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude ont été signalés par 5 % des sujets du groupe d'éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés et 1 % des sujets qui ont continué à suivre leur schéma initial (groupe SIS); la majorité des sujets qui ont cessé de prendre le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables étaient passés d'un schéma à base d'inhibiteurs de protéase à l'éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés et les effets qui ont entraîné l'arrêt du traitement étaient conformes aux attentes en ce qui concerne le profil d'innocuité connu de l'EFV, par exemple les symptômes touchant le système nerveux.

Étude 934

Étude 934 - Effets indésirables imputables au traitement : l'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de l'étude 934 au cours de laquelle 511 patients n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral ont reçu soit : FTC+ TDF administré en association avec l'EFV (N=257), soit lamivudine/zidovudine administré en association avec l'EFV (N=254). Les effets indésirables

observés dans le cadre de cette étude étaient généralement semblables aux effets observés dans le cadre d'autres études effectuées sur des patients prétraités ou des patients qui n'avaient jamais suivi de traitement (Tableau 2). Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients recevant EFV+ FTC+ TDF sont des symptômes d'intensité légère à modérée tels que des étourdissements, des nausées et la diarrhée.

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

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

* Système d'évaluation de l'Institut national du Cancer (NCI)

Les patients qui ont reçu l'association EFV + FTC + TDF pendant 144 semaines au cours de l'étude 934 ont rapporté des effets indésirables de nature et de gravité similaires à ceux rapportés durant les 48 premières semaines de traitement.

Résultats anormaux aux épreuves hématologiques et de chimie clinique

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 rapportées chez 1 % et plus de patients de tous les groupes de traitement pour l'étude 934 (0 à 48 semaines)

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

Tableau 3. Anomalies* biochimiques significatives rapportées chez 1 % et plus de patients de tous les groupes de traitement pour l'étude 934 (0 à 48 semaines)

| | FTC+TDF+EFV | AZI/3TC+EFV |
|---|--------------------|--------------------|
| | N=257 | N=254 |
| Créatine kinase (H : > 990 U/L) (F : > 845 U/L) | 7% | 6% |
| Amylase sérique (> 175 U/L) | 7% | 3% |
| Phosphatase alcaline (> 550 U/L) | 1% | 0% |
| AST (H: >180 U/L) (F: >170 U/L) | 3% | 2% |
| ALT (H: >215 U/L) (F: >170 U/L) | 2% | 2% |
| Hémoglobine (< 8,0 mg/dL) | 0% | 3% |
| Hyperglycémie (> 250 mg/dL) | 1% | 1% |
| Hématurie (> 75 RBC/HPF) | 2% | 2% |
| Neutrophiles (< 750/mm ³) | 3% | 4% |
| Triglycérides à jeun (> 750 mg/dL) | 4% | 2% |

* Système d'évaluation de l'Institut national du Cancer (NCI)

Les anomalies biochimiques observées chez les patients qui ont reçu le traitement pendant 144 semaines et moins au cours de l'étude 934 étaient semblables à celles observées pendant les 48 premières semaines du traitement.

Pendant les 48 semaines, sept patients dans le groupe EFV + FTC + TDF et cinq patients dans le groupe EFV + lamivudine/zidovudine avaient 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, telle qu'évaluée en fonction d'anomalies biochimiques, était semblable dans les deux groupes et aucun patient n'a interrompu le traitement par le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables rénaux. Aux semaines 48 et 144, la masse adipeuse totale des membres (telle que mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie) était significativement moins élevée dans un sous-groupe de patients du groupe EFV + lamivudine/zidovudine par rapport au sous-groupe EFV + FTC + TDF (Voir Tableau 4).

Tableau 4. Étude 934 - Masse adipeuse totale des membres à la semaine 144* (absorptiométrie à rayons X en double énergie)

| | FTC + TDF + EFV | AZI/3TC +EFV |
|--|------------------------|----------------------|
| Semaine 48¹ | N=51 | N=49 |
| Masse adipeuse totale des membres (kg) Moyenne ± écart type (ET) (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 ± écart type (ET) (Médiane) | 9,2 ± 5,4 (7,9) | 6,5 ± 4,4 (5,4) |
| Variation entre la semaine 48 et la semaine 144³ | N=48 | N=38 |
| Masse adipeuse totale des membres (kg) Moyenne ± écart type (ET) (Médiane) | 1,1 ± 1,9 (0,9) | -1,1 ± 1,7 (-0,8) |

* Données initiales non disponibles.

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

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

³P<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 à la valeur initiale était de 4 mg/dL pour le groupe TDF, FTC et EFV et de 36 mg/dL pour le groupe zidovudine/ lamivudine et EFV. En ce qui concerne les concentrations de cholestérol total, de LDL et de HDL à jeun, les augmentations moyennes par rapport aux valeurs initiales étaient de 24 mg/dL, 13 mg/dL et 10 mg/dL respectivement pour le groupe sous TDF et de 36 mg/dL, 16 mg/dL et 12 mg/dL respectivement pour le groupe sous zidovudine/ lamivudine. Les différences entre les groupes de traitement étaient statistiquement significatives pour les triglycérides à jeun (p=0,047) et le cholestérol sérique total à jeun (p=0,005).

Effets hépatiques :

Dans l'étude 934, 10 patients suivant un traitement incluant l'EFV, la FTC et le TDF et 16 patients sous EFV et une dose fixe de zidovudine/lamivudine étaient positifs au test de détection de l'anticorps de l'hépatite C. Parmi ces patients co-infectés avec le VHC, un patient (1/10) dans le groupe EFV, FTC et TDF a présenté une élévation du taux d'ALT et d'AST plus de cinq fois la limite supérieure normale au cours des 144 semaines. Toutefois, l'un des patients (1/16) du groupe à dose fixe zidovudine/ lamivudine a présenté une élévation du taux d'ALT plus de cinq fois la limite supérieure normale au cours des 144 semaines, et l'un des patients (1/16) du groupe traité par zidovudine/lamivudine à dose fixe a présenté une élévation du taux d'AST à plus de cinq fois la limite supérieure normale au cours des 144 semaines. Neuf patients qui suivaient un traitement incluant l'EFV, la FTC et le TDF et 4 patients sous EFV et une dose fixe de zidovudine/lamivudine étaient positifs au test de détection de l'antigène de surface de l'hépatite B. Aucun de ces patients n'a présenté d'élévation du taux d'ALT et d'AST liée au traitement plus de cinq fois supérieure à la limite supérieure normale au cours des 144 semaines. Aucun des patients co-infectés avec le VHB et/ou le VHC n'a interrompu l'étude à cause de troubles hépatobiliaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire et pancréatique et Surveillance et tests biochimiques**).

Étude 073

Dans le cadre de l'étude 073, les patients présentant une suppression virologique stable en suivant un traitement antirétroviral et n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir de l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou continuer de suivre leur schéma initial. Les effets indésirables observés dans le cadre de l'étude 073 étaient généralement comparables aux effets observés dans le cadre de l'étude 934 et ceux observés avec les composants individuels d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil lorsque chaque composant était administré en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Dans une telle étude de substitution ouverte, les sujets peuvent présenter un effet indésirable ou une anomalie biochimique lorsqu'ils passent à un nouveau traitement comparativement aux sujets qui continuent de suivre leur schéma initial.

Les EI liés au traitement, tels que les symptômes touchant le système nerveux étaient plus fréquents chez les sujets qui sont passés à l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil que chez ceux qui ont continué de suivre leur schéma initial (groupe SIS). On peut s'attendre à de tels effets chez les sujets recevant un schéma à base d'EFV pour la première fois; ces effets correspondent au profil d'innocuité connu de l'EFV.

Tableau 5. Sélection d'effets indésirables liés au traitement rapportés chez 3 % des sujets et plus dans tous les groupes de traitement lors de l'étude 073 (de 0 à 48 semaines)

| | FTC+TDF+EFV | SIS |
|-----------------------------|--------------------|-------------|
| | 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 étranges | 7 % | 0 % |

Les anomalies biochimiques observées dans le groupe éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre de l'étude 073 (Tableau 6) étaient généralement semblables à celles observées dans le cadre de l'étude 934.

Tableau 6. Anomalies biochimiques (classe 3* et plus) rapportées chez 1 % des sujets et plus dans tous les groupes de traitement lors de l'étude 073 (de 0 à 48 semaines)

| | FTC+TDF+EFV | SIS |
|---|--------------------|-------------|
| | N=203 | N=97 |
| Toute anomalie biochimique de classe 3et plus | 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 % |
| Hyperglycémie (> 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 de l'Institut national du Cancer (NCI)

En plus des effets indésirables signalés lors de l'étude 934 (tableau 2) et de l'étude 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'inclut pas tous les effets possibles. Pour de plus amples renseignements sur l'innocuité de SUSTIVA (EFV), EMTRIVA (FTC) ou VIREAD (TDF), veuillez consulter les monographies de ces produits.

Éfavirenz : Les réactions indésirables les plus importantes qui ont été observées chez les patients traités par l'EFV sont les symptômes touchant le système nerveux, les symptômes de nature psychiatrique et l'éruption cutanée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les réactions indésirables d'intensité modérée à grave signalées chez 2 % et plus des patients traités avec l'EFV dans le cadre de trois essais cliniques contrôlés incluent notamment : douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, insomnie, étourdissements, troubles de la concentration, nervosité, fatigue, douleurs, rêves étranges, céphalées, dépression, éruption cutanée, somnolence, lipodystrophie et prurit.

D'autres réactions indésirables d'intensité modérée à grave signalées chez moins de 2 % des patients lors de toutes les études de phases II et III sont énumérées ci-après. Certaines réactions indésirables signalées dans le cadre de rapports de pharmacovigilance y figurent.

Organisme entier : intolérance à l'alcool, réactions allergiques, asthénie, fièvre, bouffées vasomotrices, symptômes pseudo-grippaux, malaises, douleurs, œdème périphérique, syncope, dérèglement de la température corporelle, douleur au flanc, réactions d'hypersensibilité.

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 gastro-intestinal : xérostomie (sécheresse de la bouche), pancréatite, constipation, malabsorption

Foie et appareil biliaire : augmentation des taux d'enzymes hépatiques (y compris l'ALT, l'AST et la GGT), hépatite, jaunisse, hépatomégalie (voir **Pharmacovigilance**)

Métabolisme et nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycémie

Autres : thrombocytopenie, protéinurie, anémie, pancytopenie, augmentation de la sudation

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

Appareil respiratoire : asthme, apnée, dyspnée

Peau et phanères : acné, alopecie, eczéma, folliculite, desquamation, urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, verrue vulgaire, onychopathie, troubles cutanés, réactions de photosensibilité

Cinq sens : troubles de la vue, diplopie, glaucome, iritis, parosmie, dysgueusie, acouphènes

Appareil urinaire : polyurie

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de SUSTIVA.

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 incluent : anorexie, anxiété, arthralgie, asthénie, augmentation de la toux, troubles dépressifs, dyspepsie, fièvre, flatulences, myalgie, douleurs, douleurs abdominales, douleur dorsale, douleur thoracique, paresthésie, neuropathie périphérique (incluant la névrite périphérique et la neuropathie), pneumonie, rhinite, rougeurs (incluant l'éruption cutanée, le prurit, les éruptions cutanées maculopapulaires, vésiculobulleuses et pustulaires, l'urticaire et les réactions allergiques), sudation et perte de poids. On a rapporté une fréquence plus élevée de changements de coloration de la peau chez les patients sous FTC.

Les changements de la coloration de la peau, qui se manifestent par une hyperpigmentation des paumes et/ou de la plante des pieds, sont généralement légers et asymptomatiques et de faible signification clinique. Le mécanisme est inconnu. En plus des anomalies biochimiques de classe 3 et 4 décrites au cours de l'étude 934 (Tableau 3), on a également noté des élévations des taux de bilirubine ($> 2,5$ x LNS), de l'amylase pancréatique ($> 2,0$ x LNS), de glucose sérique (< 40 ou > 250 mg/dL), de lipase sérique ($> 2,0$ x LNS) et du glucose urinaire ($\geq 3+$) chez 3 % et moins de patients sous FTC ou TDF en association avec d'autres antirétroviraux au cours d'études cliniques. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter les monographies de VIREAD et de l'EMTRIVA.

Pharmacovigilance

En plus des effets indésirables signalés dans le cadre d'études cliniques, les effets indésirables possibles suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-AMM de l'EFV, de la FTC ou du TDF. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence. Ces événements sont considérés comme des effets indésirables possibles à cause de la combinaison de leur gravité, du nombre de cas signalés ou du rapport cause à effet possible avec le traitement.

Éfavirenz :

D'autres effets indésirables* signalés après la commercialisation incluent :

| | |
|--|--|
| <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i> | Vertige |
| <i>Système endocrinien</i> | Gynécomastie |
| <i>Troubles de la vue</i> | Vision trouble |
| <i>Troubles du système immunitaire</i> | Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire |
| <i>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> | Taux accru de créatine-kinase |
| <i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés</i> | Dermatite photoallergique |

*Effets indésirables qui ne sont pas déjà inclus dans la section Réactions indésirables au médicament observées lors des essais cliniques, Efavirenz

Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation, dont certains chez des patients ne présentant ni maladie hépatique préexistante ni autres facteurs de risque identifiables, ainsi que quelques cas caractérisés par une forme fulminante, évoluant parfois jusqu'à la transplantation ou la mort.

On a également signalé des cas additionnels de pancréatite lors de la pharmacovigilance. Veuillez consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire et pancréatique**.

Emtricitabine :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'une pharmacovigilance sans égard à la causalité; certains des événements proviennent d'un rapport unique.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Thrombocytopénie

Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite

Troubles généraux et troubles du site d'administration : Pyrexie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Troubles du système nerveux : Réaction allergique (y compris l'œdème de Quincke)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée

Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite, augmentation de l'amylase, douleurs abdominales

Troubles des systèmes hémiq ue et lymphatique : Thrombocytopénie

Troubles hépatobiliaires : Stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes du foie (communément AST, ALT, GGT)

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés : Éruption cutanée

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs aux os et contribuant peu fréquemment aux fractures), faiblesse musculaire, myopathie

Troubles rénaux et urinaires : 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

Troubles généraux et troubles du site d'administration : Asthénie

Les réactions indésirables suivantes, énumérées sous les rubriques relatives aux 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 peu fréquemment aux fractures), hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie, hypophosphatémie.

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

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Chez les patients atteints du VIH et présentant une immunodéficience grave au début de la thérapie antirétrovirale, une réaction inflammatoire aux pathogènes infectieux (actifs ou inactifs) peut survenir. 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'arrêt du traitement

Produits contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine : Chez des patients co-infectés par le virus du VIH et le virus de l'hépatite B, des données cliniques et de laboratoire ont mis en évidence l'apparition d'exacerbations de l'hépatite après l'arrêt du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières - Patient présentant une co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite B**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses décrites dans le Tableau 7 sont fondées sur des études portant sur l'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, les composants de l'EFV, la FTC ou le TDF en tant qu'agents individuels ou comme interactions médicamenteuses potentielles. Ce tableau présente les interactions médicamenteuses potentiellement significatives, mais peut ne pas inclure toutes les interactions potentielles.

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²:

| Classe du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet³ | Commentaire clinique |
|---|------------------------------|---|
| <i>Agents antirétroviraux</i> | | |
| Inhibiteur de la protéase : Atazanavir | ↑ concentration de 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 l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. L'EFV |

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²:

| Classe du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet ³ | Commentaire clinique |
|---|--|--|
| | | et le TDF ont entraîné tous deux une baisse de la concentration plasmatique d'atazanavir. On a montré que l'atazanavir peut accroître la concentration de ténofovir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de l'atazanavir et d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est déconseillée. |
| Inhibiteur de la protéase : Fosamprénavir calcique | ↓ concentration d'amprénavir | Fosamprénavir (non accentuée) : Les doses appropriées de fosamprénavir et d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en association n'ont pas été déterminées en ce qui a trait à l'innocuité et l'efficacité. Fosamprénavir/ritonavir : Une dose additionnelle de 100 mg/jour (300 mg au total) de ritonavir est recommandée lorsque Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est administré en association avec le fosamprénavir/ritonavir, une fois par jour. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de ritonavir lorsque Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate est administré en association avec le fosamprénavir et le ritonavir, deux fois par jour. |
| Inhibiteur de la protéase : Indinavir | ↓ concentration d'indinavir | La dose optimale de l'indinavir, lorsque cet agent est administré en association avec l'EFV, est inconnue. La majoration de la dose d'indinavir jusqu'à 1 000 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 | ↓ concentration de lopinavir ↓ concentration de ténofovir | On ne dispose pas de données suffisantes pour faire une recommandation quant à la dose d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Si utilisés avec l'éfavirenz/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, un ajustement de la dose de lopinavir/ritonavir doit être considéré à cause du composant EFV (pour plus de renseignements, veuillez consulter la monographie de SUSTIVA). Aussi, on doit surveiller chez les patients l'apparition d'effets indésirables associés au ténofovir. On doit interrompre le traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate chez les patients qui présentent des effets indésirables associés au ténofovir. |
| Antagoniste du corécepteur CCR5 : Maraviroc | ↓ maraviroc | Se reporter aux renseignements de prescription complets du maraviroc pour obtenir des directives relatives à l'administration concomitante du maraviroc et d'éfavirenz/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil |
| Inhibiteur de transfert de grain de l'intégrase : | ↓ raltégravir | L'éfavirenz n'a démontré aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du raltégravir. |

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²:

| Classe du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet ³ | Commentaire clinique |
|--|---|--|
| Raltégravir Inhibiteur de la protéase : Ritonavir | ↑ concentration de ritonavir ↑ concentration d'éfavirenz | L'administration concomitante de 500 mg de ritonavir, toutes les 12 heures, et de 600 mg d'EFV, une fois par jour, a été associée à une fréquence accrue d'effets cliniques indésirables (par ex., étourdissements, nausées, paresthésie) et d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire (élévation des enzymes hépatiques). Il est recommandé de surveiller les enzymes hépatiques lorsque Mylan-Efavirenz/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est utilisé en association avec le ritonavir. |
| Inhibiteur de la protéase : Saquinavir | ↓ concentration de saquinavir | Ne devrait pas être utilisé comme seul inhibiteur de la protéase en association avec Mylan-Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate. |
| INTI : Didanosine | ↑ concentration de didanosine | Des concentrations plus élevées de didanosine pourraient potentialiser des événements indésirables associés au didanosine, y compris la pancréatite et la neuropathie. Chez les adultes de 60 kg et plus, la dose de didanosine EC doit être réduite à 250 mg lorsque administrée en association avec l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 60 kg et dont la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 60 mL/min, la dose recommandée de ddI-EC est de 200 mg. On ne dispose d'aucune donnée sur l'ajustement de la dose de didanosine chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min. La coadministration d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine nécessite des précautions et une surveillance attentive du patient relativement aux effets indésirables associés à la didanosine. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de Videx^{MD}/Videx EC^{MD} (didanosine). |
| <i>Agents antiviraux contre le VHC</i> | | |
| 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 Cmax de l'elbasvir de 54 % et 45 %, respectivement, et a réduit l'ASC et la Cmax du grazoprévir de 83 % et 87 %, respectivement, comparativement à l'elbasvir/grazoprévir administré seul. L'administration concomitante d'éfavirenz / emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil 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 |

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²:

| Classe du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet ³ | Commentaire clinique |
|--|---|--|
| | | de CYP3A4. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de Zepatier ^{MD} (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 Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate 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 | L'administration concomitante d'HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir) et d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir (↑ 98% de l'ASC, ↑ 79% de la C _{max} et ↑ 163% de la C _{min}), comparativement à l'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil administré seul. Aucune adaptation posologique d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ou d'HARVONI n'est requise. Les effets indésirables associés au TDF doivent être surveillés chez les patients recevant Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate avec HARVONI. |
| Inhibiteur de la polymérase NS5B/inhibiteur de la NS5A : Sofosbuvir/velpatasvir | ↓ ténofovir ↓ velpatasvir | L'administration concomitante d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) avec l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil a augmenté l'ASC, la C _{max} et la C _{min} du ténofovir de 81 %, 77 %, et 121 %, respectivement, par comparaison à l'administration de l'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir seul, et a réduit l'ASC, la C _{max} et la C _{min} du velpatasvir de 53 %, 47 % et 57 %, respectivement, par comparaison avec l'administration d'EPCLUSA seul. L'administration concomitante de Mylan-Efavirenz / Emtricitabine \Tenofovir avec EPCLUSA n'est donc pas recommandée. |
| Inhibiteur de la polymérase NS5B/Inhibiteur du NS5A/NS3/Inhibiteur du 4A : Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir | ↑ 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 /fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprèvir). L'administration concomitante de Mylan-Efavirenz / |

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²:

| Classe du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet ³ | Commentaire clinique |
|---|---|---|
| Inhibiteur de la polymérase NS5B Sofosbuvir | ↑ ténofovir | Emtricitabine / Tenofovir avec VOSEVI n'est pas recommandée. L'administration concomitante de SOVALDI (sofosbuvir) et d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil a entraîné une augmentation de la C _{max} du ténofovir de 25 % comparativement à l'éfavirenz/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administré seul. La co-administration du sofosbuvir n'a pas modifié l'ASC et la C _{min} du ténofovir. Aucune adaptation posologique de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ou SOVALDI n'est requise. |
| Inhibiteur de la protéase : Siméprévir | ↓ siméprévir ¹ ↔ éfavirenz ¹ | L'utilisation concomitante du siméprévir et de l'EFV a entraîné une diminution significative des concentrations plasmatiques du siméprévir (ASC ↓ 71 %, C _{max} ↓ 51 %, C _{min} ↓ 91 %) à cause de l'induction du CYP3A par l'éfavirenz. Cela peut occasionner une perte d'effet thérapeutique du siméprévir. Il n'est pas recommandé d'administrer concomitamment le siméprévir avec l'éfavirenz/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Des solutions de rechange doivent être envisagées. Consulter les renseignements thérapeutiques du siméprévir pour plus de détails. |
| <i>Autres agents</i> | | |
| Anticoagulant : Warfarine Acénocoumarol | ↑ ou ↓ concentration de warfarine ↑ ou ↓ concentration d'acénocoumarol | L'EFV peut entraîner une élévation ou une baisse des concentrations plasmatiques et des effets. Il est conseillé de surveiller le RIN. |
| Anticonvulsivant : Carbamazépine | ↓ concentration de carbamazépine ↓ concentration d'éfavirenz | On doit surveiller les concentrations plasmatiques de carbamazépine à intervalles réguliers. Il n'existe pas suffisamment de données pour faire des recommandations posologiques pour l'éfavirenz/ emtricitabine/fumarate de tenofovir disoproxil. On devrait envisager l'usage d'un anticonvulsivant comme traitement alternatif. |
| Anticonvulsivant : Phénytoïne Phénobarbital | ↓ concentration d'anticonvulsif ↓ concentration d'éfavirenz | Risque de réduction des concentrations plasmatiques d'anticonvulsivant et/ou d'EFV; on devrait surveiller à intervalles réguliers les concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant. |
| Antidépresseurs : Bupropione Sertraline | ↓ concentration de bupropione ↓ concentration de sertraline | On pense que les effets de l'EFV sur l'exposition au bupropione sont dus à l'induction du métabolisme de bupropione. Les doses de bupropione doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique, mais la dose maximale recommandée de bupropione ne doit pas être dépassée. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour l'EFV. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose de sertraline afin d'obtenir l'effet clinique souhaité. Lors |

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²:

| Classe du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet ³ | Commentaire clinique |
|--|---|---|
| | | d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets sains, on a noté une fréquence accrue de modifications de la concentration chez ceux recevant en concomitance la sertraline et l'EFV. |
| Antifongiques : Itraconazole | ↓ concentration d'itraconazole ↓ concentration d'hydroxyitraconazole | Voir CONTRE-INDICATIONS pour les autres antifongiques. Étant donné qu'aucune recommandation relative à la dose d'itraconazole ne peut être faite, un traitement antifongique de rechange doit être envisagé. |
| Posaconazole | ↓ posaconazole | Éviter l'administration concomitante de posaconazole et d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de tenofovir disoproxil, à moins que les bienfaits pour le patient soient supérieurs au risque. |
| Kétoconazole | ↓ concentration de kétoconazole | Aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de tenofovir disoproxil et le kétoconazole n'a été effectuée. L'éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques du kétoconazole. |
| Anti-infectieux : Clarithromycine | ↓ concentration en clarithromycine ↑ concentration du métabolite 14-OH | Envisager des alternatives aux antibiotiques macrolides en raison du risque de prolongement de l'intervalle QT. Signification clinique inconnue. Chez des volontaires non infectés, 46 % ont manifesté une éruption cutanée au cours du traitement par l'EFV et la clarithromycine. Aucune adaptation posologique de l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de tenofovir disoproxil n'est recommandée lorsqu'on l'administre en association avec la clarithromycine. On devrait considérer la substitution de la clarithromycine par l'azithromycine, par exemple. On n'a pas étudié l'administration concomitante de l'EFV et de tous les macrolides. |
| Antipaludique : Artéméther/luméfantine ⁴ | ↓ artéméther ↓ dihydroartémisinine ↓ luméfantine | Envisager des alternatives à l'artéméther / luméfantine en raison du risque de prolongement de l'intervalle QT La coadministration d'EFV avec de l'artéméther/luméfantine a entraîné une diminution des expositions à l'artéméther, à la dihydroartémisinine (le métabolite actif de l'artéméther) et à la luméfantine. L'exposition à l'EFV n'a pas été affectée de manière importante. Étant donné qu'une diminution des concentrations d'artéméther, de dihydroartémisinine ou de luméfantine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique, la prudence est recommandée quand des comprimés d'éfavirenz/ |

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²:

| Classe du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet ³ | Commentaire clinique |
|---|--|---|
| | | emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et d'artéméther/ luméfantrine sont coadministrés. |
| Antipaludique : Atovaquone/proguanil | ↓ atovaquone ↓ proguanil | La coadministration d'EFV avec de l'atovaquone/proguanil a entraîné une diminution des expositions à l'atovaquone et au proguanil. Étant donné qu'une diminution des concentrations d'atovaquone et de proguanil peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique, l'administration concomitante doit être évitée autant que possible. |
| Antimycobactérien : Rifabutine | ↓ concentration de rifabutine | On recommande une augmentation de la dose quotidienne de rifabutine de 50 %. Dans les cas où la rifabutine est administrée 2 ou 3 fois par semaine, il faudrait songer à doubler la dose de rifabutine. |
| Antimycobactérien : Rifampine | ↓ concentration d'éfavirenz | Une dose additionnelle de 200 mg/jour (800 mg au total) d'EFV est recommandée lorsque Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est administré en association avec la rifampine chez le patient adulte pesant 50 kg ou plus. |
| Inhibiteur des canaux calciques : Diltiazem Autres (p. ex. fêlodipine, nifédipine, vérapamil) | ↓ diltiazem ↓ désacétyl diltiazem ↓ N-mono desméthyle diltiazem ↓ inhibiteur des canaux calciques | Les concentrations du diltiazem diminuent de façon marquée lors de l'administration concomitante d'EFV. Les concentrations de l'EFV ont diminué de façon moindre (voir les tableaux 9 et tableaux 10). L'état des patients devrait être suivi de près pour déceler une baisse possible des effets du diltiazem et une fréquence accrue des réactions indésirables et des anomalies des épreuves de laboratoire associées à l'EFV. Consulter la monographie de produit du diltiazem pour déterminer les adaptations posologiques appropriées. Aucune donnée n'est disponible concernant les interactions possibles entre l'EFV et les autres inhibiteurs des canaux calciques qui sont des substrats de l'enzyme CYP3A4. Il existe un potentiel de réduction des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur des canaux calciques. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse clinique (consulter la monographie de produit de l'inhibiteur des canaux calciques). |
| Immunosuppresseurs : Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus | ↓ concentration de cyclosporine, de tacrolimus, de sirolimus | Lorsqu'un immunosuppresseur métabolisé par le CYP3A4 est administré avec l'EFV, on peut s'attendre à une exposition moindre à l'immunosuppresseur en raison de l'induction du CYP3A4. On ne pense pas que les immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 ont un effet sur l'exposition à l'EFV. Aucune interaction pharmacocinétique significative d'un point de vue clinique n'a été observée lors de l'administration concomitante de la FTC/ TDF et du tacrolimus. Il peut s'avérer nécessaire de procéder à |

Tableau 7. Interactions médicamenteuses établies¹ et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives²:

| Classe du médicament concomitant : Nom du médicament | Effet ³ | Commentaire clinique |
|---|--|---|
| | | des ajustements de doses de l'immunosuppresseur lorsqu'il est utilisé en même temps que Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate. Il est recommandé d'effectuer un suivi étroit de la concentration de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines (jusqu'à l'atteinte d'une concentration stable) à l'amorce et à l'arrêt du traitement par Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate. |
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Atorvastatine Pravastatine Simvastatine | ↓ concentration de l'atorvastatine ↓ concentration du pravastatine ↓ concentration de simvastatine | Abaissement des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine, de la pravastatine et de la simvastatine avec l'administration d'EFV. Il faut lire la monographie de produit complète de l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase afin de pouvoir établir une posologie personnalisée. |
| Contraceptif hormonal : Oral : Éthinylœstradiol/ Norgestimate Implant : Étonogestrel | ↓ métabolites actif du norgestimate ↓ étonogestrel | Il est conseillé d'utiliser une méthode fiable de contraception de type barrière en plus des contraceptifs hormonaux. L'éfavirenz n'avait aucun effet sur la concentration d'éthinylœstradiol, mais le taux de progestines (norelgestromine et lévonogestrel) avait baissé de façon notable. La portée clinique de ces effets n'est pas connue. On n'a observé aucun effet de l'éthinylœstradiol/norgestimate sur la concentration plasmatique de l'éfavirenz. L'interaction entre l'étonogestrel et l'EFV n'a pas été étudiée. On peut s'attendre à une exposition moindre à l'étonogestrel (induction du CYP3A4), et quelques cas d'échec aux contraceptifs ont été signalés chez des patients exposés à l'EFV. |
| Analgésique narcotique : Méthadone | ↓ concentration de 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- Tableaux 11.

² Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.

³ Augmentation = ↑; Diminution = ↓; ↔ = Aucun effet

⁴ Non commercialisé au Canada

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

Éfavirenz :

On a montré, *in vivo*, que l'EFV induit les enzymes hépatiques, ce qui accroît la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le CYP3A4 et CYP2B6. Les études *in vitro* ont montré que l'EFV inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 dans l'intervalle des concentrations plasmatiques observées de l'EFV. L'administration concomitante d'EFV et de médicaments métabolisés principalement par ces isoenzymes peut entraîner une modification des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Par conséquent, il peut être nécessaire d'adapter la posologie de ces agents.

On croit que les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 (p. ex. : phénobarbital, rifampine, rifabutine) augmentent la clairance de l'EFV, abaissant ainsi sa concentration plasmatique.

Il existe une information limitée sur le potentiel d'une interaction pharmacodynamique entre l'EFV et des médicaments qui prolongent l'intervalle QTc. Le prolongement QTc a été observé avec l'utilisation de l'EFV (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Envisager des alternatives de Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate lorsqu'il est co-administré avec un médicament à risque connu de Torsade de Pointes

Des études d'interactions médicamenteuses ont été effectuées avec l'EFV et d'autres médicaments qui pourraient être administrés de façon concomitante ou qui sont fréquemment utilisés pour étudier les interactions pharmacocinétiques. On n'a observé aucune interaction significative sur le plan clinique entre l'EFV et la zidovudine, la lamivudine, l'azithromycine, le fluconazole, le lorazépam, la cétirizine, la paroxétine ou le sofosbuvir. Des doses uniques de famotidine ou d'un antiacide à base d'aluminium ou de magnésium avec la siméthicone n'ont entraîné aucun effet sur les taux d'exposition à l'EFV. Les effets d'une coadministration d'EFV sur la C_{max} et l'ASC sont présentés dans le Tableau 8 (effets d'autres médicaments sur l'éfavirenz) et le Tableau 9 (effet de l'EFV sur d'autres médicaments) (voir **CONTRE-INDICATIONS**.)

On n'a mené aucune étude portant particulièrement sur les interactions médicamenteuses de l'EFV et des INTI, mises à part celles portant sur la lamivudine, la zidovudine et le TDF. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'EFV et du ténofovir n'était pas affectée lorsque l'EFV et le TDF étaient administrés ensemble comparativement à l'administration de ces agents seuls. On ne s'attend pas à observer des interactions significatives sur le plan clinique, car les INTI sont métabolisés par une voie différente de celle de l'EFV. Ils ne devraient donc vraisemblablement pas entrer en compétition pour ce qui est des enzymes métaboliques ni emprunter les mêmes voies d'élimination.

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : Variations dans les paramètres pharmacocinétiques de l'EFV en présence du médicament coadministré

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament co-administré (mg) | Posologie de l'EFV (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'EFV ¹ | | |
|--------------------------|--|--|----|--|-----|-----------|
| | | | | C_{max} | ASC | C_{min} |
| Atazanavir ⁴ | 400 mg dose quotidienne x 20 jours | 600 mg dose quotidienne, du 7 ^e au 20 ^e jour | - | ↔ | ↔ | S.O |
| Indinavir | 800 mg, toutes les | 200 mg x | 11 | ↔ | ↔ | ↔ |

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament co-administré (mg) | Posologie de l'EFV (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'EFV ¹ | | |
|---|---|--|---------------------|---|-----|------------------|
| | | | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| | 8 h x14 jours | 14 jours | | | | |
| Lédipasvir/Sofosbuvir | 90/400 mg dose quotidienne x 10 jours | 600 mg dose quotidienne x 10 jours | 15 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 400/100 mg dose quotidienne jours | 600 mg dose quotidienne jours | 15 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Sofosbuvir | 400 mg dose quotidienne x 10 jours | 600 mg dose quotidienne x 10 jours | 16 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Lopinavir/Ritonavir | 400/100 mg, toutes les 12 h, pendant 9 jours | 600 mg x 9 jours | 11, 12 ² | ↔ | ↓16 | ↓16 |
| Nelfinavir | 750 mg, toutes les 8 h x 7 jours | 600 mg x 7 jours | 10 | ↓12 | ↓12 | ↓21 |
| Ritonavir | 500 mg, toutes les 12 h, pendant 8 jours | 600 mg x 10 jours | 9 | ↑14 | ↑21 | ↑25 |
| Saquinavir SGC ³ | 1 200 mg, toutes les 8 h x 10 jours | 600 mg x 10 jours | 13 | ↓13 | ↓12 | ↓14 |
| Fumarate de ténofovir disoproxil | 300 mg dose quotidienne | 600 mg x 14 jours | 30 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Siméprévir | 150 mg tous les jours pendant 14 jours | 600 mg x 14 jours | 23 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Clarithromycine | 500 mg, toutes les 12 h, pendant 7 jours | 400 mg x 7 jours | 12 | ↑11 | ↔ | ↔ |
| Azithromycine | 600 mg, en une seule dose | 400 mg, pendant 7 jours | 14 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Rifabutine | 300 mg tous les jours x 14 jours | 600 mg x 14 jours | 11 | ↔ | ↔ | ↓12 |
| Rifampine | 600 mg x 7 jours | 600 mg x 7 jours | 12 | ↓20 | ↓26 | ↓32 |
| Antiacide : Hydroxyde d'aluminium, 400 mg Hydroxyde de magnésium, 400 mg +siméthicone 30 mg | 30 mL, en une seule dose | 400 mg, en une seule dose | 17 | ↔ | ↔ | S.O. |
| Carbamazépine | 200 mg tous les jours pendant 3 jours, 200 mg BID pendant 3 jours, ensuite 400 mg tous les jours x 15 jours | 600 mg x 35 jours | 14 | ↓21 | ↓36 | ↑47 |
| Paroxétine | 20 mg tous les jours x 14 jours | 600 mg x 14 jours | 12 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Sertraline | 50 mg tous les jours x 14 jours | 600 mg x 14 jours | 13 | ↑11 | ↔ | ↔ |
| Fluconazole | 200 mg, pendant | 400 mg, | 10 | ↔ | ↑16 | ↑22 |

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament co-administré (mg) | Posologie de l'EFV (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'EFV ¹ | | |
|-----------------------------|--|---------------------------------|----|---|------------------|------------------|
| | | | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| | 7 jours | pendant 7 jours | | | | |
| Itraconazole | 200 mg, toutes les 12 h, pendant 14 jours | 600 mg, pendant 28 jours | 16 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Voriconazole | 400 mg po toutes les 12 h pendant 1 jour, ensuite 200 mg po toutes les 12 h pendant 8 jours | 400 mg x 9 jours | -- | ↑38 | ↑44 | S.O. |
| | 300 mg po toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour | 300 mg pendant 7 jours | -- | ↓14 ⁵ | ↔ ⁵ | S.O. |
| | 400 mg po toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour | 300 mg pendant 7 jours | -- | ↔ ⁵ | ↑17 ⁵ | S.O. |
| Diltiazem | 240 mg, pendant 14 jours | 600 mg, pendant 28 jours | 12 | ↑16 | ↑11 | ↑13 |
| Cétirizine | 10 mg, en une seule dose | 600 mg, pendant 10 jours | 11 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Famotidine | 40 mg, en une seule dose | 400 mg, en une seule dose | 17 | ↔ | ↔ | S.O. |
| Atorvastatine | 10 mg tous les jours x 4 jours | 600 mg, pendant 15 jours | 14 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Pravastatine | 40 mg tous les jours x 4 jours | 600 mg, pendant 15 jours | 11 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Simvastatine | 40 mg tous les jours x 4 jours | 600 mg, pendant 15 jours | 14 | ↓12 | ↔ | ↓12 |

¹. Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Aucune différence = ↔

². Désignation des groupes parallèles; N pour EFV + lopinavir/ritonavir, N pour EFV seul.

³. Capsule gélatineuse molle

⁴. La comparaison avec les données historiques suggère que l'atazanavir n'affecte pas l'EFV PK

⁵. Relatif à l'administration d'EFV à l'état d'équilibre (600 mg une fois par jour pendant 9 jours).

Tableau 9. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence de l'EFV

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament Co-administré (mg) | Posologie de l'EFV (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co- administré ¹ | | |
|-----------------------------|---|----------------------------------|----|--|-----|------------------|
| | | | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Atazanavir | 400 mg tous les jours avec un repas léger du 1 ^{er} au 20 ^e jour | 600 mg tous les jours avec un | 27 | ↓59 | ↓74 | ↓93 |

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament Co-administré (mg) | Posologie de l'EFV (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co- administré ¹ | | |
|-----------------------------|---|--|-------------------|--|------------------|------------------|
| | | | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| | | repas léger du 7 ^e au 20 ^e jour | | | | |
| | 400 mg par jour, du 1 ^{er} au 6 ^e jour, puis 300 mg par jour, du 7 ^e au 20 ^e jour, en association avec 100 mg de ritonavir par jour et un repas léger | 600 mg par jour, 2 heures après la prise d'atazanavir et de ritonavir, du 7 ^e au 20 ^e jour | 13 | ↑14 ³ | ↑39 ³ | ↑48 ³ |
| | 300 mg par jour avec ritonavir 100 mg par jour, du 1 ^{er} au 10 ^e jour (l'après-midi), puis 400 mg par jour en association avec 100 mg de ritonavir par jour du 11 ^e au 24 ^e jour (l'après-midi) (en même temps que l'éfavirenz) | 600 mg par jour, du 11 ^e au 24 ^e jour (l'après-midi) | 14 | ↑17 | ↔ | ↓42 |
| Indinavir | 1 000 mg toutes les 8 h x 10 jours | 600 mg x 10 jours | 20 | | | |
| | Après la dose du matin | | | ↔ ⁴ | ↓33 ⁴ | ↓39 ⁴ |
| | Après la dose de l'après-midi | | | | ↓37 ⁴ | ↓52 ⁴ |
| | Après la dose du soir | | | | ↓29 ⁴ | ↓57 ⁴ |
| Indinavir/Ritonavir | 800 mg d'indinavir + 100 mg de ritonavir, toutes les 12 h, du 1 ^{er} au 29 ^e jour | 600 mg, du 15 ^e au 29 ^e jour | | ↓17 ⁵ | ↓25 ⁵ | ↓50 ⁵ |
| Lédipasvir/Sofosbuvir | 90/400 mg dose quotidienne x 10 jours | 600 mg dose quotidienne x 10 jours | 15 | ↓34 | ↓34 | ↓34 |
| Lédipasvir | | | | ↔ | ↔ | NA |
| Sofosbuvir | | | | ↔ | ↔ | ↔ |
| GS-331007 ¹⁰ | | | | ↔ | ↔ | ↔ |
| Sofosbuvir | 400/100 mg dose quotidienne | 600 mg dose quotidienne | 14 | ↑38 | ↔ | NA |
| GS-331007 ¹⁰ | | | | ↔ | ↔ | ↔ |
| Velpatasvir | | | | ↓47 | ↓53 | ↓57 |
| Sofosbuvir | 400 mg dose quotidienne x 10 jours | 600 mg dose quotidienne x 10 jours | 16 | ↓19 | ↔ | S.O |
| GS-331007 ¹⁰ | | | | ↓23 | ↔ | S.O |
| Lopinavir/ Ritonavir | 400/100 mg (capsule*), toutes les 12 h, pendant 9 jours | 600 mg x 9 jours | 11.7 ⁶ | ↔ ⁷ | ↓19 ⁷ | ↓39 ⁷ |
| | 600/150 mg (comprimé*) toutes les 12 h pendant 10 jours en association avec de l'EFV comparativement à 400/100 mg seul toutes les 12 h | 600 mg pendant 9 jours | 23 | ↑36 | ↑36 | ↑32 |
| Raltégravir | 400 mg, en une seule dose | 600 mg | 9 | ↓36 | ↓36 | ↓21 |
| Nelfinavir | 750 mg toutes les 8 h x 7 jours | 600 mg x 7 jours | 10 | ↑21 | ↑20 | ↔ |
| Métabolite AG-1402 | | | | ↓40 | ↓37 | ↓43 |
| Ritonavir | 500 mg, toutes les 12 h, pendant 8 jours | 600 mg x 10 jours | 11 | | | |
| | Après la dose du matin | | | ↑24 | ↑18 | ↑42 |
| | Après la dose de l'après-midi | | | | ↔ | ↔ |

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament Co-administré (mg) | Posologie de l'EFV (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co- administré ¹ | | |
|---|---|--------------------------------|---------------|--|-------------------------|------------------|
| | | | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Saquinavir SGC ⁹ | 1 200 mg toutes les 8 h x 10 jours | 600 mg x 10 jours | 12 | ↓50 | ↓62 | ↓56 |
| Lamivudine | 150 mg toutes les 12 h, pendant 14 jours | 600 mg x 14 jours | 9 | ↔ | ↔ | ↑265 |
| Zidovudine | 300 mg toutes les 12 h, pendant 14 jours | 600 mg x 14 jours | 9 | ↔ | ↔ | ↑225 |
| Fumarate de ténofovir disoproxil | 300 mg tous les jours | 600 mg x 14 jours | 29 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Siméprévir | 150 mg tous les jours pendant 14 jours | 600 mg x 14 jours | 23 | ↓51 | ↓71 | ↓91 |
| Maraviroc | 100 mg 2 fois par jour | 600 mg par jour | 12 | ↓51 | ↓45 | ↓45 |
| Clarithromycine | 500 mg, toutes les 12 h, pendant 7 jours | 400 mg x 7 jours | 11 | ↓26 | ↓39 | ↓53 |
| Métabolite 14-OH | | | | ↑49 | ↑34 | ↑26 |
| Artéméter* Dihydroartémisinine (métabolite actif de l'artéméter)* Luméfántrine* | 80/480 mg, 2 fois par jour, pendant 3 jours avant et durant la coadministration avec l'EFV | 600 mg x 26 jours | 12 | ↓21 ↓38 | ↓51 ↓46 | S.O. S.O. |
| Azithromycine | 600 mg, en une seule dose | 400 mg, pendant 7 jours | 14 | ↑22 | ↔ | S.O. |
| Rifabutine 25-0-désacétylrifabutine | 300 mg tous les jours x 14 jours | 600 mg x 14 jours | | ↓32 ↓49 ² | ↓38 ↓74 ² | ↓45 S.O. |
| Carbamazépine | 200 mg tous les jours pendant 3 jours, 200 mg pendant 3 jours, ensuite 400 mg tous les jours x 29 jours | 600 mg x 14 jours | 12 | ↓20 | ↓27 | ↓35 |
| Métabolite d'époxyde | | | | ↔ | ↔ | ↓13 |
| Bupropione | | | 13 | ↓34 | ↓55 | S.O. |
| Hydroxybupropione | 150 mg en une seule dose (libération prolongée) | 600 mg x 14 jours | | ↑50 | ↔ | S.O. |
| Paroxétine | 20 mg par jour, pendant 14 jours | 600 mg, pendant 14 jours | 16 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Contraceptif oral : Éthinyl Éthinylœstradiol Norelgestromine Lévonorgestrel | 0,035 mg/ 0,25 mg x 14 jours | 600 mg x 14 jours | 21 21 6 | ↔ ↓46 ↓80 | ↔ ↓64 ↓83 | ↔ ↓82 ↓86 |
| Méthadone | Dose d'entretien stable de 35 à 100 mg par jour | 600 mg, pendant 14-21 jours | 11 | ↓45 | ↓52 | S.O. |
| Sertraline N desméthyl sertraline | 50 mg tous les jours x 14 jours | 600 mg x 14 jours | 13 | ↓29 ↓17 | ↓39 ↓20 | ↓46 ↓20 |
| Fluconazole | 200 mg, pendant 7 jours | 400 mg, pendant 7 jours | 10 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Itraconazole | 200 mg, toutes les 12 h, | 600 mg, pendant | 18 | ↓37 | ↓39 | ↓44 |

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament Co-administré (mg) | Posologie de l'EFV (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co- administré ¹ | | |
|---|--|-------------------------------|----|--|-------------------|-------------------|
| | | | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Hydro-itraconazole | pendant 28 jours | 14 jours | | ↓25 | ↓37 | ↓43 |
| Posaconazole | 400 mg (suspension orale) 2 fois par jour x 10 et 20 jours | 400 mg x 10 et 20 jours | | ↓45 | ↓50 | S.O. |
| Voriconazole | 400 mg po toutes les 12 h pendant 1 jour, ensuite 200 mg po toutes les 12 h pendant 8 jours | 400 mg x 9 jours | -- | ↓61 | ↓77 | S.O. |
| | 300 mg po toutes les 12h, du 2 ^e au 7 ^e jour | 300 mg pendant 7 jours | -- | ↓36 ⁸ | ↓55 ⁸ | S.O. |
| | 400 mg po toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour | 300 mg pendant 7 jours | -- | ↓23 ⁸ | ↔ ⁸ | S.O. |
| Lorazépam | 2 mg, en une seule dose | 600 mg, pendant 10 jours | 12 | ↑ | ↔ | S.O. |
| Diltiazem Désacétyl-diltiazem N-monodesméthyle diltiazem | 240 mg, pendant 21 jours | 600 mg, pendant 14 jours | 13 | ↓60 ↓64 ↓28 | ↓69 ↓75 ↓37 | ↓63 ↓62 ↓37 |
| Cetirizine | 10 mg, en une seule dose | 600 mg, pendant 10 jours | 11 | ↓24 | ↔ | S.O. |
| Atorvastatine Ingrédient actif (incluant les métabolites) | 10 mg tous les jours x 4 jours | 600 mg x 15 jours | 14 | ↓14 ↓15 | ↓43 ↓32 | ↓69 ↓48 |
| Pravastatine | 40 mg tous les jours x 4 jours | 600 mg x 15 jours | 13 | ↓32 | ↓44 | ↓19 |
| Simvastatine Ingrédient actif (incluant les métabolites) | 40 mg tous les jours x 4 jours | 600 mgx 15 jours | 14 | ↓72 ↓68 | ↓68 ↓60 | ↓45 NA |

¹. Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Aucune différence = ↔.

². Selon les valeurs arithmétiques moyennes.

³. Comparativement à 400 mg par jour d'atazanavir administré seul.

⁴. La dose comparative d'indinavir a été de 800 mg, toutes les 8 heures, pendant 10 jours.

⁵. Comparativement à 800 mg d'indinavir, 2 fois par jour, en association avec 100 mg de ritonavir, 2 fois par jour, sans EFV. La C_{min} géométrique de l'indinavir (0,33 mg/L), 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. Lors de l'administration de 600 mg d'EFV, 1 fois par jour, en association avec 800 mg/100 mg d'indinavir/ritonavir, 2 fois par jour, chez les patients infectés par le VIH-1 (n = 6), les données relatives à la pharmacocinétique de l'indinavir et de l'EFV ont été généralement comparables à celles observées chez des volontaires non infectés.

⁶. Désignation des groupes parallèles; N pour EFV + lopinavir/ritonavir, N pour éfavirenz seul.

⁷. Les valeurs sont pour le lopinavir. La pharmacocinétique du ritonavir à 100 mg, toutes les 12 heures, n'est pas modifiée par l'administration concomitante d'EFV.

⁸. Relatif à l'administration de voriconazole à l'état d'équilibre (400 mg pour une journée, puis 200 mg po toutes les 12 h pendant 2 jours).

⁹. Capsule gélatineuse molle.

¹⁰. Le métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.

* Non commercialisé au Canada.

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil :

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la FTC et du ténofovir n'était pas affectée lorsque la FTC et le TDF étaient administrés ensemble comparativement à l'administration de ces agents seuls.

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

L'élimination de la FTC et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Aucune interaction médicament-médicament causée par la compétition pour l'excrétion par voie rénale n'a été observée. Comme l'élimination de l'emtricitabine et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale, la coadministration d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments qui réduisent la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Rénal**) ou font concurrence à la sécrétion tubulaire active peut mener à une augmentation des concentrations sériques de la FTC, du ténofovir et/ou d'autres médicaments éliminés par voie rénale. Quelques exemples de médicaments faisant concurrence à la sécrétion tubulaire active comprennent, entre autres, le cidofovir, l'acyclovir, le valacyclovir, le ganciclovir et le valganciclovir.

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne doit pas être administré avec HEPSERA (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 plus, 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, le lopinavir/ritonavir, la méthadone, les contraceptifs oraux, le nelfinavir, le sofosbuvir ou le saquinavir/ritonavir lors d'études menées auprès de volontaires en santé.

Il a été démontré que l'atazanavir et le lopinavir/ritonavir augmentent les concentrations de ténofovir (voir les commentaires cliniques dans le tableau 7). Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Les effets d'une coadministration du ténofovir sur la C_{max} , la C_{min} et l'ASC sont présentés dans le Tableau 10 (effets d'autres médicaments sur le ténofovir) et le Tableau 11 (effet du ténofovir sur d'autres médicaments).

Tableau 10. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir en présence du médicament coadministré^{1,2}

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament co-administré (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ³ (IC de 90 %) | | |
|--|--|----|---|--------------------|--------------------|
| | | | C_{max} | ASC | C_{min} |
| Atazanavir ⁴ | 400 une fois par jour x 14 jours | 33 | ↑14 (↑8 à ↑20) | ↑24 (↑21 à ↑28) | ↑22 (↑15 à ↑30) |
| Didanosine (enrobage gastro-résistant) | 400, une fois | 25 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Didanosine (tamponnée) | 250 ou 400, une fois par jour x 7 jours | 14 | ↔ | ↔ | ↔ |

| | | | | | |
|------------------------|--|----|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Entécavir | 1 mg, une fois par jour x 10 jours | 28 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Lédipasvir/Sofosbuvir | 90/400 une fois par jour | 15 | ↑79 | ↑98 | ↑163 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 400/100 une fois par jour | 15 | ↑77 (↑53 à ↑104) | ↑81 (↑68 à ↑94) | ↑121 (↑100 à ↑143) |
| Lopinavir/Ritonavir | 400/100, deux fois par jour x 14 jours | 24 | ↔ | ↑32 (↑25 à ↑38) | ↑51 (↑37 à 66) |
| Sofosbuvir | 400 une fois par jour | 16 | ↑25 | ↔ | ↔ |

¹. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

². Les patients ont reçu 300 mg de TDF une fois par jour.

³. Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Aucune différence = ↔

⁴. Monographie de produit du Reyataz

Tableau 11. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré en présence de ténofovir^{1,2}

| Médicament Co-administré | Posologie du médicament co-administré (mg) | N | % de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ³ (IC de 90 %) | | |
|--------------------------|---|----|---|--------------------------------|---------------------------------|
| | | | C _{max} | ASC | C _{min} |
| Atazanavir ⁴ | 400 une fois par jour x 14 jours | 34 | ↓25 (↓30 à ↓19) | ↓25 (↓30 à ↓19) | ↓40 (↓48 à ↓32) |
| | Atazanavir/Ritonavir 300/100 une fois par jour x 42 jours | 10 | ↓28 (↓50 à ↑5) | ↓25 ⁵ (↓42 à ↓3) | ↓23 ⁵ (↓46 à ↑10) |
| Entécavir | 1 mg, une fois par jour x 10 jours | 28 | ↔ | ↑13 (↑11 à ↑15) | ↔ |
| Lopinavir | Lopinavir/Ritonavir 400/100 deux fois par jour x 14 jours | 24 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Ritonavir | Lopinavir/Ritonavir 400/100 deux fois par jour x 14 jours | 24 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Sofosbuvir | Sofosbuvir 400 une fois par jour x 10 jours | 16 | ↓19 | ↔ | S.O |
| GS-331007 ⁶ | | | ↓23 | ↔ | S.O |

¹. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

². Les patients ont reçu 300 mg TDF une fois par jour.

³. Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Aucune différence = ↔

⁴. Monographie de produit du Reyataz

⁵. Chez les patients infectés par le VIH, l'ajout de TDF à de l'atazanavir (300 mg) et du ritonavir (100 mg) a donné des valeurs d'aire sous la courbe (ASC) et de C_{min} d'atazanavir qui étaient de 2, 3 et 4 fois plus élevées que les valeurs observées lorsque de l'atazanavir (400 mg) était administré seul.

⁶. Le métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.

La coadministration du TDF et de 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 de didanosine ou de comprimés avec un enrobage gastrorésistant augmente de façon significative la C_{max} et l'ASC de la didanosine. Lorsque des comprimés de 250 mg avec un enrobage gastrorésistant de didanosine ont été administrés avec du TDF, l'exposition systémique de la didanosine a été semblable à celle observée avec les comprimés de 400 mg à

enrobage gastro-résistant administrés seuls, à jeun. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. **Des augmentations des concentrations de didanosine pourraient potentialiser des événements indésirables associés à celle-ci, y compris la pancréatite, l'acidose lactique et la neuropathie.** De plus, la suppression des numérations lymphocytaires CD4 a été observée chez des patients recevant du TDF en association avec de la didanosine à une dose de 400 mg par jour.

Par conséquent, la dose recommandée de didanosine en comprimés avec enrobage gastro-résistant est de 250 mg pour un adulte infecté par le VIH dont le poids corporel est égal ou supérieur à 60 kg et dont la clairance de créatinine est de 60 mL/min et plus, si coadministrée avec l'émtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 60 kg et dont la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 60 mL/min, la dose recommandée de ddi-EC est de 200 mg. On ne dispose d'aucune donnée sur l'ajustement de la dose de didanosine chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min (pour de plus amples renseignements sur les recommandations concernant l'ajustement de l'administration de didanosine en comprimés avec un enrobage gastro-résistant, voir le Tableau 8). **La coadministration d'émtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine à enrobage gastro-résistant nécessite des précautions et une surveillance attentive du patient relativement aux effets indésirables associés à la didanosine.**

Il conviendra d'être prudent en cas de coadministration de doses réduites de didanosine et de ténofovir ainsi que d'un INNTI chez des patients qui n'ont jamais suivi de traitement et qui présentent des charges virales élevées au départ, étant donné qu'une telle utilisation a été associée à un taux élevé d'échec virologique et à l'émergence d'une résistance à un stade précoce. L'état de tous les patients recevant du TDF et de la didanosine en même temps devrait être suivi de près pour détecter des événements indésirables liés à la didanosine et une réponse clinique.

Tableau 12. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine en présence de TDF^{1,2}

| Dose de didanosine (mg)/Mode d'administration ⁴ | Mode d'administration du TDF ^{2,4} | N | % de variation (IC de 90 %) par rapport à la didanosine 400 mg seul, à jeun ³ | |
|--|---|----|--|--------------------|
| | | | C _{max} | ASC |
| Comprimés tamponnés | | | | |
| 400 une fois par jour ⁵ x 7 jours | À jeun une heure après la didanosine | 14 | ↑28 (↑11 à ↑48) | ↑44 (↑31 à ↑59) |
| Capsules à enveloppe gastro-résistante | | | | |
| 400 une fois, à jeun | Pendant un repas, deux heures après la didanosine | 26 | ↑48 (↑25 à ↑76) | ↑48 (↑31 à ↑67) |
| 400 une fois, pendant un repas | En même temps que la didanosine | 26 | ↑64 (↑41 à ↑89) | ↑60 (↑44 à ↑79) |
| 250 une fois, à jeun | Pendant un repas, deux heures après la didanosine | 28 | ↓10 (↓22 à ↑3) | ↔ |
| 250 une fois, à jeun | En même temps que la didanosine | 28 | ↔ | ↑14 (0 t à ↑31) |
| 250 une fois, pendant un repas | En même temps que la didanosine | 28 | ↓29 (↓39 à ↓18) | ↓11 (↓23 à ↑2) |

¹. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

². Les patients ont reçu 300 mg de TDF une fois par jour.

³. Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Aucune différence = ↔

⁴. Administration avec un repas léger (environ 373 kcal, 20 % de lipides).

⁵ Comprend quatre patients pesant moins de 60 kg qui ont reçu 250 mg de didanosine.

Interactions médicament-aliment

Les interactions de l'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil avec les aliments n'ont pas été établies. On a noté une augmentation de la concentration de l'EFV et du ténofovir suite à l'administration avec des aliments lors d'études sur les composants individuels d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets des aliments sur l'absorption orale**). Des augmentations de concentration d'EFV peuvent mener à une augmentation de la fréquence des événements indésirables.

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

Les interactions d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil avec les plantes médicinales n'ont pas été établies. L'usage concomitant de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou de produits à base de millepertuis et d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS). La coadministration d'INNTI, y compris l'EFV, avec le millepertuis abaissera de façon substantielle les concentrations d'INNTI. Cette baisse peut entraîner des concentrations sous-optimales d'EFV et ainsi altérer la réponse virologique et causer une résistance à l'EFV ou aux agents de la classe des INNTI.

Interactions médicament-essai en laboratoire

Les interactions de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate avec des essais en laboratoire n'ont pas été établies.

Test visant à déceler la présence d'interférences avec l'éfavirenz

Interactions avec les tests pour cannabinoïdes : L'éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. On a signalé des résultats faussement positifs des épreuves de dépistage urinaire de cannabinoïdes chez des sujets séronégatifs recevant de l'EFV. Une confirmation des tests de dépistage positifs des cannabinoïdes par des méthodes plus spécifiques comme la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse est recommandée. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de l'éfavirenz.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est d'un comprimé de 600 mg / 200 mg /300 mg de EFV / FTC / TDF administré par voie orale une fois par jour, à jeun. Les symptômes touchant le système nerveux peuvent être mieux tolérés si le médicament est pris au coucher (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, neurologie et RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale

Étant donné que Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est une association en doses fixes, il ne doit pas être prescrit chez les patients qui requièrent un ajustement posologique, comme dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

Ajustement de la dose en cas d'insuffisance hépatique

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) en raison de l'insuffisance des données. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate doit être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques légers, du fait que l'EFV subit un métabolisme important par le cytochrome P450 et que l'expérience clinique est limitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, Surveillance et tests biochimiques** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique : Populations particulières et états pathologiques**).

Omission de dose

Si un patient oublie de prendre une dose au moment prévu, mais qu'il se souvient de cette dose le même jour, il doit prendre la dose oubliée immédiatement. Le patient ne doit pas prendre plus d'une dose de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate par jour.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional immédiatement.

En cas de surdosage, il faut surveiller pour l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement de soutien standard doit être administré, au besoin, comprenant la mesure des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. L'administration de charbon activé peut faciliter l'élimination de l'EFV. La dialyse élimine à la fois la FTC et le TDF (veuillez consulter les informations présentées ci-dessous). Toutefois, étant donné que l'EFV se lie fortement aux protéines, il est peu probable que la dialyse puisse l'extraire du sang de manière notable. Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage par l'EFV.

Éfavirenz :

Certains patients qui ont accidentellement pris 600 mg, deux fois par jour, ont signalé une fréquence accrue des symptômes du système nerveux. Un patient a signalé des contractions musculaires involontaires, et un second 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. Lors d'une étude de pharmacologie clinique, onze patients ont reçu des doses uniques de 1 200 mg de FTC. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

Les traitements d'hémodialyse éliminent environ 30 % de la dose de FTC sur une période de dialyse de 3 heures qui commence moins de 1,5 heure après l'administration de FTC (débit sanguin de 400 mL/min et débit de 600 mL/min de dialysat). Toutefois, un seul traitement n'affecte pas de manière importante la C_{max} ou l'ASC de 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. Au cours d'une étude, 600 mg de TDF a été administré à 8 patients par voie orale pendant 28 jours. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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 HIV-2 et les polymérases cellulaires α , β , γ , et δ de l'ADN humain ne sont pas inhibées par l'EFV.

Emtricitabine :

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

Fumarate de ténofovir disoproxil :

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

Pharmacodynamie

Activité antivirale *in vitro* :

L'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil : Des effets antiviraux synergiques à additifs ont été observés dans le cadre d'études combinées évaluant l'activité antivirale *in vitro* de l'EFV et de la FTC ensemble, de l'EFV et du ténofovir ensemble et de la FTC et du ténofovir ensemble.

Éfavirenz : La concentration inhibitrice de 90-95 % (CI₉₀₋₉₅) de l'EFV, évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des cellules mononucléées de sang périphérique et des cultures de macrophages/monocytes, était de 1,7 à 25 nM pour les souches de type sauvage adaptées en laboratoire et pour les isolats cliniques exposés en culture. L'éfavirenz a montré 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 et N), mais a présenté une activité antivirale réduite contre les virus du groupe O.

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

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

Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil :

Un comprimé d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil était bioéquivalent à un comprimé d'éfavirenz (600 mg) plus une capsule d'emtricitabine (200 mg) plus un comprimé de ténofovir (300 mg) après administration d'une dose unique à des sujets sains et à jeun (N = 45).

Éfavirenz :

Chez les patients atteints du VIH, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales était 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 équivalant à 600 mg une fois par jour, la C_{max} à l'état d'équilibre et la C_{min} ont été de 12,9 μM et 5,6 μM respectivement, et l'ASC a été de 184 $\mu\text{M}/\text{h}$. L'EFV est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (dans une proportion d'environ 99,5 à 99,75 %), surtout à l'albumine. Suite à l'administration d'EFV marqué au ^{14}C , la proportion de médicament radiomarqué trouvée dans l'urine (essentiellement sous forme de métabolites) et dans les fèces (essentiellement sous forme de médicament mère) a été de 14 à 34 % et de 16 à 61 % respectivement.

Des études *in vitro* laissent supposer que les isoenzymes CYP3A4 et le CYP2B6 sont les principales responsables du métabolisme de l'EFV. On a montré que l'EFV induit les enzymes du cytochrome P450 et, par le fait même, son propre métabolisme.

On a montré, *in vivo*, que l'EFV induit les enzymes hépatiques, ce qui accroît la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le CYP3A4 et CYP2B6. Les études *in vitro* ont montré que l'EFV inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 avec une constante K_i dont les valeurs 8,5 à 17 μM se situent dans l'intervalle des concentrations plasmatiques de l'EFV. Dans les études *in vitro*, l'EFV n'a pas inhibé l'isoenzyme CYP2E1 et n'a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 (constante K_i allant de 82 à 160 μM) qu'à des concentrations bien supérieures à celles observées en clinique. L'administration concomitante d'EFV et de médicaments métabolisés principalement par les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 peut entraîner une modification des concentrations plasmatiques du médicament coadministré. On croit que les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 augmentent la clairance de l'EFV, abaissant ainsi sa concentration plasmatique.

L'exposition plasmatique à l'EFV peut augmenter chez les patients possédant la variante génétique homozygote G516T de l'isozyme 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 de doses uniques, et de 40 à 55 heures après l'administration de doses multiples.

Emtricitabine :

Après l'administration orale, la FTC est absorbée rapidement et des concentrations plasmatiques maximales sont atteintes une à deux heures après l'administration. La liaison *in vitro* de la FTC aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 4 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle de 0,02 à 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Suite à l'administration de FTC radiomarquée, environ 86 % de la dose est récupéré dans les urines et 13 % est récupéré sous forme de métabolites. Les métabolites de la FTC comprennent des 3'-sulfoxyde diastéréomères et leur acide glucuronique conjugué. L'élimination de la FTC s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après l'administration par voie orale d'une dose unique, la demi-vie plasmatique de la FTC est d'environ dix heures.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Après l'administration par voie orale du TDF, les concentrations sériques maximales du ténofovir sont atteintes en 1,0 heure (\pm 0,4 heure). La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle de 0,01 à 25 $\mu\text{g/mL}$. Environ 70 à 80 % de la dose intraveineuse de ténofovir est récupérée inchangée dans les urines. L'élimination du ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de TDF, la demi-vie d'élimination terminale du ténofovir est d'environ 17 heures.

Effet des aliments sur l'absorption par voie orale

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'a pas été évalué en présence d'aliments. La prise de comprimés d'EFV avec un repas riche en matière grasse conduit à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'EFV de 28 % et 79 %, respectivement, comparativement à la prise de comprimé à jeun. Comparé à une administration à jeun, la prise de TDF et de la FTC avec un repas riche en matière grasse ou un repas léger conduit à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du ténofovir de 35 % et 15 %, respectivement, sans affecter les taux d'exposition à la FTC.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie et gériatrie : La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été évaluée chez les enfants (< 18 ans). Aucune étude n'a été effectuée sur l'effet de l'EFV chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 13 kg. L'emtricitabine a été étudiée chez des enfants âgés de 3 mois à 17 ans. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas recommandé pour une administration pédiatrique. La pharmacocinétique de l'EFV, de la FTC et du ténofovir n'a pas été entièrement étudiée chez les personnes âgées (plus de 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 données sur les groupes raciaux et ethniques (à l'exception des patients d'ascendance européenne) étaient insuffisantes pour déterminer de manière adéquate des différences pharmacocinétiques potentielles entre ces populations suite à l'administration du TDF.

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

Insuffisance hépatique : Dans le cadre d'une étude portant sur la pharmacocinétique de l'EFV à doses multiples (600 mg par jour), la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne de l'EFV chez des insuffisants hépatiques légers (Classe A de Child-Pugh, n=6) étaient de $20,3 \pm 15,5 \mu\text{M}$ (moyenne \pm écart type) et de $351 \pm 336,9 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (moyenne \pm écart type) respectivement, comparativement à celles des témoins (n=6; $C_{\text{max}}=28,4 \pm 27,35 \mu\text{M}$, $\text{ASC}=506 \pm 581 \mu\text{M}\cdot\text{h}$). Les données étant

limitées, il n'a pas été possible de déterminer si une insuffisance hépatique modérée ou grave (Classe B ou C de Child-Pugh) agit sur la pharmacocinétique de l'EFV. La pharmacocinétique du ténofovir après l'administration d'une dose unique de 300 mg de TDF a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH qui présentent une insuffisance hépatique modérée à grave. Aucune modification importante de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux sujets sains. La pharmacocinétique de la FTC n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, il n'a pas été démontré que la FTC est métabolisée de manière importante par les enzymes du foie, ce qui fait qu'une insuffisance hépatique aura probablement un impact limité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire et pancréatique**).

Insuffisance rénale : Aucune étude n'a porté sur la pharmacocinétique de l'EFV chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, puisque moins de 1 % de l'EFV est excrété sous forme inchangée dans l'urine, les conséquences de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'EFV devraient être minimes. La pharmacocinétique de la FTC et du ténofovir est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal, Néphrotoxicité**). La C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ de la FTC et du ténofovir ont été augmentées chez les patients qui présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min. Étant donné que Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est une association en doses fixes, il ne doit pas être prescrit chez les patients qui requièrent un ajustement de la dose comme dans les cas d'insuffisance rénale modérée à grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

- Tenir le contenant bien fermé
- Distribuer uniquement dans le contenant original
- Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou absent.

CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est offert en comprimés. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 600 mg d'EFV, 200 mg de FTC et 300 mg de TDF (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale, croscarmellose sodique, oxyde ferrique rouge, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium. Les comprimés sont recouverts d'une pellicule de couleur rose (Opadry II 85F94172) qui comprend les composants suivants : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, macrogol/PEG, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane. Les comprimés sont en forme de capsule biconvexe aux rebords biseautés, sont recouverts d'une pellicule de couleur rose et portent

les inscriptions « M » sur une face, et « EETF » sur l'autre face. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (tamis moléculaire) et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Les comprimés Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate contiennent une association en doses fixes d'EFV, de FTC et de TDF. SUSTIVA (le nom commercial de l'EFV) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. EMTRIVA (le nom commercial de la FTC) est un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil (VIREAD, également appelé TDF) est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue du phosphonate nucléotidique (nucléotide) acyclique du 5'-monophosphate de l'adénosine. Les trois composants présentent une activité inhibitrice contre la transcriptase inverse du VIH-1. VIREAD et EMTRIVA sont des composants du TRUVADA.

Les comprimés Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate sont conçus pour une administration orale. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 600 mg d'EFV, 200 mg de FTC et 300 mg de TDF (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale, croscarmellose sodique, oxyde de fer rouge, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium. Les comprimés sont recouverts d'une pellicule de couleur rose (Opadry II 85F94172) qui comprend les composants suivants : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, macrogol/PEG, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Éfavirenz :

Substance pharmaceutique

Nom propre : éfavirenz (USAN)

Nom chimique : (4S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1, 4-dihydro-4-(trifluorométhyl)-2H-3, 1-benzoxazin-2-one.

(-)-6-Chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluorométhyl- 1,4-dihydro-2H-3, 1-benzoxazin-2-one.

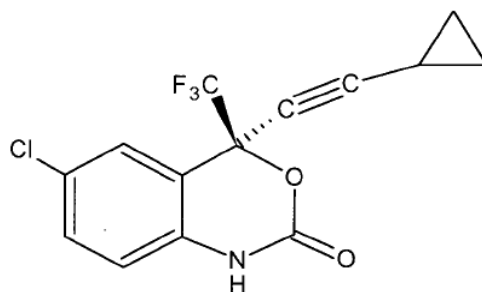
(S)-(-)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-4-(trifluorométhyl)-2,4-dihydro-1H-3,1-benzoxazin-2-one.

(S)-(-)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluorométhyl)-2H-3,1-benzoxazin -2-one.

Formule empirique : C₁₄H₉ClF₃NO₂

Poids moléculaire : 315,68 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description: L'Éfavirenz est poudre cristalline légèrement rosée.

Solubilité : Soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau. Le pKa est de 10,2.

Emtricitabine :

Substance pharmaceutique

Nom propre : emtricitabine (USAN)

Nom chimique : 4-Amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone.

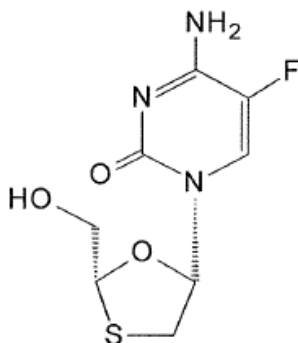
(-)-cis-4-Amino-5-fluoro-1-(2-hydroxy méthyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one.

(2R-Cis)-2-hydroxyméthyl-5-(5'-fluorocytosin-1'-yl)-1,3-oxathiolane.

Formule empirique : C₈H₁₀FN₃O₃S

Poids moléculaire : 247,24 g/mol

Formule développée :



EMTRICITABINE

Propriétés physicochimiques :

Description : L'emtricitabine est une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : Facilement soluble dans le méthanol et soluble dans l'éthanol (95 %). Le pKa est 4,90.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Substance pharmaceutique

Nom propre : fumarate de tenofovir disoproxil (USAN)

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

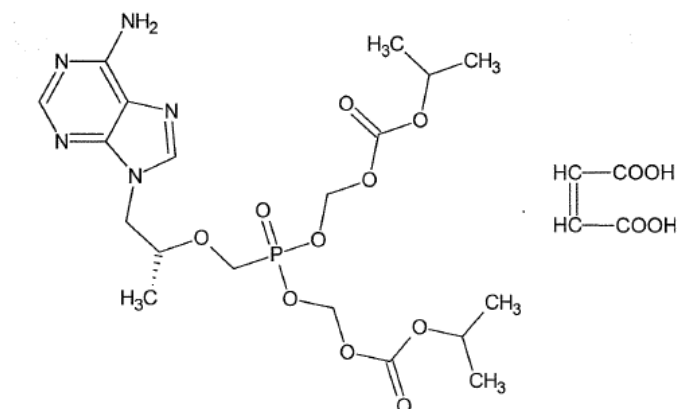
(R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl) adenine disoproxil fumarate.

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

Formule empirique : C₁₉H₃₀N₅O₁₀P•C₄H₄O₄

Poids moléculaire : 635,52 g/mol

Formule développée :



TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE

Propriétés physicochimiques :

Description: Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : Facilement soluble dans le diméthylformamide et soluble dans le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée en double insu auprès de 43 adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés Mylan-Efavirenz/Emtricitavine/Tenofovir Disoproxil Fumarate à 600 mg/200 mg/300 mg de Mylan Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada, par rapport aux comprimés ^{Pr}ATRIPLA[®] (éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil) à 600 mg/200 mg/300 mg de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC , Canada.

Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

Pour l'éfavirenz

| |
|---|
| Comprimé Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate (1 x 600 mg / 200 mg / 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) |
|---|

| Paramètre | À l'étude* | Référence [†] | Rapport des moyennes géométriques [‡] % | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|
| ASC ₇₂ (h*ng/mL) | 39223,4 41854,0 (37,6 %) | 39658,3 43030,4 (39,7 %) | 98,8 | 91,3 % - 107,0 % |
| C _{max} (ng/mL) | 1756,3 1851,3 (34,5 %) | 1787,6 1907,8 (36,9 %) | 98,3 | 89,2 % - 108,3 % |
| T _{max} [§] (h) | 4,5 (1,3 – 8,0) | 4,50 (1,8 – 6,0) | | |

* Comprimés Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate à 600 mg / 200 mg / 300 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

[†] Comprimés ^{Pr}Atripla[®] (éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil) à 600 mg / 200 mg / 300 mg (Bristol-Myers Squibb Canada & Gilead Sciences Canada Inc) achetés au Canada.

[§] Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

Pour l'emtricitabine :

| |
|---|
| Comprimé Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate (1 x 600 mg / 200 mg / 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) |
|---|

| Paramètre | À l'étude* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques^l % | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|
| ASC _T (h*ng/mL) | 10811,0 11001,7 (18,4 %) | 10902,7 11048,3 (16,4 %) | 99,2 | 94,9 % - 103,7 % |
| ASC _I (h*ng/mL) | 11145,9 11326,0 (17,6 %) | 11235,2 11374,3 (15,9 %) | 99,2 | 95,2 % - 103,5 % |
| C _{max} (ng/mL) | 1936,6 1997,1 (24,8 %) | 1924,8 1969,2 (22,8 %) | 100,7 | 94,6 % - 107,1 % |
| T _{max} [§] (h) | 1,5 (0,7 – 3,0) | 1,5 (0,7 – 4,0) | | |
| T _{1/2} ^ε (h) | 5,6 (14,4 %) | 5,7 (13,7 %) | | |

* Comprimés Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate à 600 mg / 200 mg / 300 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Comprimés ^{Pr}Atripla® (éfavirenz/ emitricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil) à 600 mg / 200 mg / 300 mg (Bristol-Myers Squibb Canada & Gilead Sciences Canada Inc) achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

ε Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Pour le ténofovir

| |
|---|
| Comprimé Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate (1 x 600 mg / 200 mg / 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) |
|---|

| Paramètre | À l'étude* | Référence [†] | Rapport des moyennes géométriques [‡] % | Intervalle de confiance à 90 % |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|--------------------------------|
| ASC _T (h*ng/mL) | 2218,3 2291,6 (26,6 %) | 2237,8 2315,6 (26,6 %) | 99,3 | 93,4 % - 105,5 % |
| ASC _I (h*ng/mL) | 2446,0 2518,0 (25,0 %) | 2451,8 2521,5 (24,1 %) | 99,9 | 94,4 % - 105,8 % |
| C _{max} (ng/mL) | 296,1 309,4 (31,5 %) | 293,6 306,0 (28,5 %) | 101,1 | 94,6 % - 108,1 % |
| T _{max} [§] (h) | 0,8 (0,7 – 2,5) | 1,3 (0,7 – 3,0) | | |
| T _{1/2} [€] (h) | 18,7 (17,6 %) | 18,0 (17,0 %) | | |

* Comprimés Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate à 600 mg/ 200 mg/ 300 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

[†] Comprimés ^{Pr}Atripla[®] (éfavirenz/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil) à 600 mg/200 mg/300 mg (Bristol-Myers Squibb Canada & Gilead Sciences Canada Inc) achetés au Canada.

[§] Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

[€] Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

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

Description des études cliniques

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

Étude 934

L'étude 934 était une étude clinique ouverte de phase III à répartition aléatoire sur la noninfériorité, d'une durée de 144 semaines, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un schéma à dose unique quotidienne contenant les agents individuels EFV, FTC et TDF, par rapport à l'association en doses fixes de lamivudine et zidovudine (CombivirMD) administrée deux fois par jour et l'EFV administré une fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 et 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 passer de leur schéma d'ARV au schéma de comprimé unique d'association en doses fixes (EFV/FTC/ TDF) administré une fois par jour, pour 96 semaines supplémentaires.

Dans cette étude, 59 % des patients étaient de race blanche et 23 % étaient de race noire. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 245 cellules/mm³ (de 2 à 1 191) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 5,01 log₁₀ copies/mL (de 3,56 à 6,54). Les patients ont été stratifiés selon la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥ 200 cellules/mm³); 41 % présentaient une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/mm³ et 51 % des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL.

Tableau 13. Étude 934 EFV + FTC + TDF comparé à EFV + lamivudine/zidovudine

| Numéro de l'étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude | Âge moyen | Sexe |
|-------------------|--|---|--|----------------------------------|--------------------------------|
| GS-01-934 | Étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire, en parallèle et à contrôle actif Groupe 1 : FTC + TDF + EFV Groupe 2 : lamivudine/zidovudine + EFV | Groupe 1¹ : 600 mg d'EFV (une fois par jour), 200 mg de FTC (une fois par jour) et 300 mg de TDF (une fois par jour), par voie orale Groupe 2 : 600 mg d'EFV (une fois par jour) et Combivir (lamivudine/ zidovudine) 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 répartis aléatoirement) | Moyenne d'âge : 38 ans (18 à 80) | Hommes : 86 % Femmes : 14 % |

¹ Entre les semaines 96 et 144 de l'étude, les patients répartis aléatoirement à FTC + TDF ont reçu une association FTC/TDF en doses fixes (Truvada) avec l'éfavirenz au lieu de FTC + TDF avec EFV.

Étude 073

L'étude 073 était une étude clinique ouverte à répartition aléatoire d'une durée de 48 semaines menée auprès de patients présentant une suppression virologique stable et traités par traitement antirétroviral d'association. Cette étude visait à comparer l'efficacité de l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à 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 un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Lors de la visite d'étude initiale, les patients suivaient un traitement antirétroviral qui maintenait la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 200 copies/mL) pendant au moins 12 semaines avant de participer à l'étude, et ne présentaient aucune mutation de substitution du VIH-1 connue leur conférant une résistance aux composants d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ni d'antécédents d'échec virologique. Lors de la visite d'étude 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 : Association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil par comparaison à 2 INTI + INNTI ou 2 INTI + IP (+/- Ritonavir)

| Numéro d'étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude | Âge moyen | Sexe |
|----------------|--|--|---|----------------------------------|------------------------------------|
| AI266073 | Étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire, en parallèle et à contrôle actif | Groupe 1 : Éfavirenz/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour. Administration par voie orale. 48 semaines Groupe 2 : S Schéma initial standard (SIS)* 2 INTI + INNTI ou IP (+/- ritonavir). Administration par voie orale. 48 semaines | Patients infectés par le VIH-1 et suivant un traitement de suppression virologique (ARN du VIH-1 < 200 copies/mL) depuis ≥ 3 mois (N=306 répartis au hasard) | Moyenne d'âge : 43 ans (22 à 73) | Hommes : 88 % Femmes : 12 % |

* Posologie et fréquence d'administration conformes aux instructions posologiques du fabricant.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire, dans une proportion de 2:1, pour passer à l'éfavirenz/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (N=203) ou pour continuer de suivre leur schéma initial (SIS) (N=97). Les patients avaient en moyenne 43 ans (de 22 à 73 ans); parmi eux, 88 % étaient de sexe masculin, 68 % étaient de race blanche, 29 % étaient d'origine afro-américaine et 3 % avaient d'autres origines ethniques. Lors de la visite d'étude initiale, les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4+ médiane de 516 cellules/mm³ et tous les patients sauf 11 (3,7 %) avaient une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/mL. La durée médiane depuis le début du traitement antirétroviral était de 3 ans.

Chez les patients qui ont déjà suivi des traitements antirétroviraux, on peut envisager l'emploi de comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant des souches du VIH qui devraient être sensibles aux composants de l'éfavirenz/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, selon les antécédents de traitement ou les résultats d'une analyse génotypique ou phénotypique (voir **VIROLOGIE, Résistance et Résistance croisée**).

Résultats des études

Éfavirenz, FTC et TDF

Étude 934 : EFV + FTC + TDF comparé à 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 au Tableau 15.

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

| Résultats | À la semaine 48 | | À la 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 % |
| Changement de traitement | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % |

| Résultats | À la semaine 48 | | À la semaine 144 ¹ | |
|--|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | FTC+TDF + EFV (N=244) | 3TC/AZT +EFV (N=243) | FTC+TDF + EFV (N=227) | 3TC/AZT +EFV (N=229) |
| antirétroviral | | | | |
| Décès | < 1 % | 1 % | 1 % | 1 % |
| Interrompu en raison d'effets indésirables | 4 % | 9 % | 5 % | 12 % |
| Abandon pour d'autres motifs ⁴ | 10 % | 14 % | 20 % | 22 % |

¹. Les patients qui n'ont pas consenti à poursuivre leur participation à l'étude au-delà de la semaine 48 ont été exclus de l'analyse.

². Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL jusqu'aux semaines 48 et 144.

³. Comprend les patients qui ont connu un rebond viral confirmé et qui n'ont pas atteint une concentration confirmée inférieure à 400 copies/mL sur 48 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 EFV + FTC + TDF se sont révélées statistiquement supérieures à la lamivudine/zidovudine en association avec l'EFV pour l'obtention et le maintien en ARN du VIH-1 < 400 copies/mL au cours des 48 et 144 semaines (Tableau 15). La différence en pourcentage de répondeurs, stratifiés par la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥ 200 cellules/mm³), entre le groupe EFV + FTC + TDF et le groupe EFV + lamivudine/zidovudine était de 11,4 % et l'IC de 95 % était de 4,3 % à 18,6 % (p=0,002) à la semaine 48 et était de 13 % à la semaine 144, l'IC de 95 % = 4 % à 22 % (p=0,004). Au cours des 48 semaines de traitement, 80 % et 70 % des patients dans les groupes EFV + FTC + TDF et EFV + lamivudine/zidovudine respectivement ont atteint et maintenu une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/mL (64 et 56 %, respectivement, après 144 semaines). La différence en pourcentage de répondeurs, stratifiés par la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥ 200 cellules/mm³), entre le groupe EFV + FTC + TDF et le groupe EFV + lamivudine/zidovudine était de 9,1 % et l'IC de 95 % était de 1,6 % à 16,6 % (p=0,02) à la semaine 48 et était de 8 % à la semaine 144, l'IC de 95 % = -1 % à 17 % (p=0,082). L'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4 était de 190 cellules/mm³ pour le groupe EFV + FTC + TDF et de 158 cellules/mm³ pour le groupe EFV + lamivudine/zidovudine (p=0,002) à la semaine 48 (312 et 271 cellules/mm³, respectivement, à la semaine 144, p=0,089).

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

Étude 073 : Comprimés d'émtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil par comparaison à 2 INTI + INNTI ou 2 INTI + IP (+/- ritonavir)

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

Tableau 16 Résultats du traitement à répartition aléatoire à la semaine 48 (Étude 073)

| Résultats | Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (N=203) | A continué de suivre le schéma initial (SIS) (N=97) |
|--|--|---|
| Répondeur ^a | 89% (87%) | 88% (85%) |
| Échec virologique ^b | 1% (2%) | 1% (4%) |
| Décès | 0% | 0% |
| Traitement interrompu en raison d'effets indésirables | 5% | 1% |
| Traitement interrompu pour d'autres raisons ^c | 5% | 10% |

^a. Patients ayant maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 inférieure à 200 copies/mL (inférieure à 50 copies/mL) jusqu'à la semaine 48. Le paramètre principal de l'étude était une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 200 copies/mL

^b. Échec virologique défini comme un rebond [deux concentrations successives en ARN du VIH-1 supérieures à 200 copies/mL (supérieures à 50 copies/mL) ou dernière concentration observée en ARN du VIH-1 supérieure à 200 copies/mL (supérieure à 50 copies/mL)].

^c. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, le retrait du consentement des patients, la discrétion du chercheur et les violations de protocole.

La différence des répondeurs (concentration en ARN du VIH-1 supérieure à 200 copies/mL), éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil moins SIS, était de 1 % (IC de 95 % : - 7 %, 9 %, p=0,82) à la semaine 48. L'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'était pas inférieur au SIS dans cette étude. À la semaine 48, la variation médiane de la numération lymphocytaire CD4+ par rapport à la valeur initiale était de 3 cellules/mm³ dans le groupe éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de 9 cellules/mm³ dans le groupe SIS.

Lorsque les réponses au traitement ont été évaluées à la semaine 48 en fonction des strates du schéma initial (INNTI ou IP), 92 % par rapport à 84 % des patients ayant reçu un traitement antirétroviral à base d'INNTI ont maintenu une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 200 copies/mL lorsqu'ils étaient répartis aléatoirement pour passer à l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comparativement à la poursuite du SIS, respectivement. Pour les patients ayant reçu un traitement antirétroviral à base d'IP, 87 % par rapport à 90 % des patients ont maintenu une concentration en ARN du VIH-1 inférieure à 200 copies/mL lorsqu'ils étaient répartis aléatoirement pour recevoir l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le SIS, respectivement.

Études de biodisponibilité comparatives

L'étude GS-US-177-0105 était une étude croisée, ouverte, à dose unique et à répartition aléatoire qui a été menée auprès de 45 adultes en bonne santé de sexes masculin et féminin et qui visait à établir la biodisponibilité comparative entre le comprimé combiné (contenant 600 mg d'EFV/200 mg de FTC/300 mg de TDF) et l'administration concomitante des formes posologiques individuelles, le comprimé de 600 mg d'EFV, la capsule de 200 mg de FTC et le comprimé de 300 mg de TDF, administrés à jeun, par l'évaluation de la C_{max} et de l'ASC de l'EFV, de la FTC et du ténofovir. La biodisponibilité d'un comprimé de l'association en doses fixes contenant 600 mg d'EFV/200 mg de FTC/300 mg de TDF fut jugée comparable à la biodisponibilité d'une dose des trois formes posologiques individuelles prises en association. Les résultats de l'étude GS-US-177-0105 sont résumés dans les tableaux 17, 18 et 19 ci-dessous.

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

| EFV (600 mg) provenant des valeurs mesurées | | | | |
|---|--|--|---|---|
| Moyenne géométrique | | | | |
| Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
| Paramètre | Traitement à l'étude B ² | Traitement de référence A ¹ | Rapport des moyennes géométriques ⁵ % | Intervalle de confiance de 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 de SUSTIVA (EFV), d'une capsule de 200 mg d'EMTRIVA (FTC) et d'un comprimé de 300 mg de VIREAD (TDF) à des sujets à jeun.

². Traitement B = comprimé combiné de 600 mg d'EFV/200 mg de FTC/300 mg de TDF administré 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 l'FTC (GS-US-177-0105) – à jeun

| FTC (200 mg) provenant des valeurs mesurées | | | | |
|---|--|--|---|---|
| Moyenne géométrique | | | | |
| Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
| Paramètre | Traitement à l'étude B ² | Traitement de référence A ¹ | Rapport des moyennes géométriques ⁵ % | Intervalle de confiance de 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 ₁ (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 de SUSTIVA (EFV), d'une capsule de 200 mg d'EMTRIVA (FTC) et d'un comprimé de 300 mg de VIREAD (TDF) à des sujets à jeun.

². Traitement B = comprimé combiné de 600 mg d'EFV/200 mg de FTC/300 mg de TDF administré 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) – à jeun

| Ténofovir (300 mg) provenant des valeurs mesurées | | | | |
|---|--|----------------------------|-------------------------|---|
| Moyenne géométrique | | | | |
| Moyenne arithmétique (CV%) | | | | |
| Paramètre | Traitement à l'étude B ² | Traitement de référence | Rapport des moyennes | Intervalle de confiance de 90 % ⁵ |

| Ténofovir (300 mg) provenant des valeurs mesurées | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| Moyenne géométrique | | | | |
| Moyenne arithmétique (CV%) | | | | |
| | | A ¹ | géométriques 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 de SUSTIVA (EFV), d'une capsule de 200 mg d'EMTRIVA (FTC) et d'un comprimé de 300 mg de VIREAD (TDF) à des sujets à jeun.

². Traitement B = comprimé combiné de 600 mg d'EFV/200 mg de FTC/300 mg de TDF administré 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 HIV-2 et les polymérases cellulaires α , β , γ , et δ de l'ADN humain ne sont pas inhibées par l'EFV.

Emtricitabine :

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

Fumarate de ténofovir disoproxil :

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

Activité antivirale

L'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil :

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

Éfavirenz :

La signification clinique de la sensibilité *in vitro* du VIH-1 à l'EFV 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 (PBMC) et sur des cultures de macrophages/monocytes enrichies de cellules mononucléaires du sang périphérique. La concentration d'EFV inhibant à 90-95 % (CI₉₀₋₉₅) la réplication de souches de type sauvage adaptées en laboratoire et d'isolats cliniques exposés en culture était de 1,7 à ≤25 nM. L'éfavirenz a montré une activité additive et synergique contre le VIH-1 dans des cultures cellulaires en association avec des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (délavirdine et névirapine), des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), des inhibiteurs de la protéase (IP) (amprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir) et un inhibiteur de la fusion (enfuvirtide). L'éfavirenz a montré 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 a présenté une activité antivirale réduite contre les virus du groupe O.

Emtricitabine :

L'activité antivirale *in vitro* de la FTC contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur des cellules mononucléaires du sang périphérique. Les valeurs de CI₅₀ de la FTC étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM (0,0003 et 0,158 µg/mL). Des effets additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant la FTC à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, EFV et névirapine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. L'emtricitabine présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (les valeurs de CI₅₀ étaient comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et présentait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de CI₅₀ étaient comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

Fumarate de ténofovir disoproxil :

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des monocytes/ macrophages primaires et des cellules mononucléaires du sang périphérique. Les valeurs de CI₅₀ du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µM. Des effets additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant le ténofovir à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, EFV et névirapine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. Le ténofovir présentait une

activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (les valeurs de CI_{50} étaient comprises entre 0,5 et 2,2 μ M).

Résistance

L'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil :

Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite à l'association de FTC et de ténofovir ont été sélectionnés dans des cultures cellulaires lors d'études cliniques. Des analyses génotypiques de ces isolats ont identifié les mutations des acides aminés M184V/I et/ou K65R dans la transcriptase inverse virale. En outre, une mutation K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir et a entraîné une sensibilité réduite à un faible niveau à l'abacavir, la FTC, le ténofovir et la lamivudine.

Lors d'une étude clinique chez des patients qui n'ont jamais suivi de traitement (étude 934, voir Études cliniques), une analyse de la résistance a été effectuée sur les isolats du VIH de tous les patients en échec virologique dont la concentration en ARN du VIH-1 était supérieure à 400 copies/mL à la semaine 144 ou en cas d'interruption précoce. La population faisant l'objet de l'analyse de la résistance comprenait 19/244 (8 %) patients dans le groupe FTC + TDF et 29/243 (12 %) patients dans le groupe zidovudine/lamivudine à dose fixe en traitement d'association dont les données génotypiques étaient disponibles. La résistance génotypique à l'EFV, principalement la mutation K103N, était la forme de résistance la plus fréquente. La résistance à l'EFV est survenue chez 13/19 (68 %) des patients analysés (13/244, 5 % de l'ensemble des patients) dans le groupe FTC + TDF et chez 21/29 (72 %) des patients analysés (21/243, 9 % de l'ensemble des patients) dans le groupe zidovudine/ lamivudine à dose fixe en traitement d'association. La substitution d'acide aminé 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 FTC + TDF et chez 10/29 (34 %) des patients analysés (10/243, 4,1 % de l'ensemble des patients) dans le groupe zidovudine/lamivudine; cette différence était statistiquement significative ($p=0,021$). Une analyse génotypique standard effectuée au cours des 144 semaines de l'étude 934 n'a révélé la présence de la mutation K65R dans le VIH d'aucun patient.

Les données disponibles sur la résistance, à partir d'une étude clinique menée auprès de patients prétraités et présentant une suppression virologique stable et aucun antécédent d'échec virologique (étude 073, voir la section **ESSAIS CLINIQUES**), étant donné que l'échec virologique n'a été observé que chez 3 sujets dans le groupe de traitement l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil sont limitées. Un des 3 sujets qui ont présenté un échec virologique en prenant l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ont développé une résistance confirmée, notamment la mutation K103N associée à la résistance à l'EFV uniquement.

Lors d'une étude clinique chez des patients qui n'ont jamais suivi de traitement, les isolats provenant de 8/47 (17 %) patients analysés recevant du TDF ont développé la substitution K65R au cours des 144 jours de traitement; 7 mutations sont apparues au cours des premières 48 semaines de traitement et une à la semaine 96. Chez les patients prétraités, 14 sur 304 (5 %) des patients sous TDF en échec virologique à 96 semaines ont montré une sensibilité réduite de plus de 1,4 fois (2,7 en moyenne) au ténofovir. Une analyse génotypique des isolats résistants a identifié une mutation du gène de la transcriptase inverse du VIH-1 dans la substitution de l'acide aminé K65R.

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 aux données initiales peuvent être observés rapidement en culture cellulaire et en présence du médicament.

La caractérisation génotypique de ces virus a permis d'identifier dans la transcriptase inverse des mutations entraînant la substitution d'un seul acide aminé (L100I ou V179D), des substitutions doubles (L100I/V108I) et des substitutions triples (L100I/V179D/ Y181C). Les autres mutations émergentes signalées, associées à une résistance, ont souvent inclus les suivantes : L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) et M230I/L (11 %).

Les changements phénotypiques (N = 26) des isolats du VIH-1 évaluables et les changements génotypiques (N = 104) du virus plasmatique ont été mesurés chez 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. La transcriptase inverse a subi une ou plusieurs mutations au niveau des acides aminés situés aux positions 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225 et 227 chez 102 des 104 patients, à une fréquence d'au moins 9 % par rapport aux données initiales. La mutation touchant l'acide aminé situé en position 103 de la transcriptase inverse (lysine en asparagine) a été la plus fréquente (≥ 90 %). En moyenne, la perte en sensibilité (CI_{90}) à l'EFV a atteint des valeurs 47 fois supérieures à celles observées initialement, et ce, dans 26 isolats cliniques. Les changements génotypiques et phénotypiques ont été évalués dans cinq isolats cliniques par rapport aux données initiales. Des réductions de la sensibilité à l'EFV (augmentation de la CI_{90} de 9 à > 312 fois) ont été observées *in vitro* dans ces isolats par rapport aux données initiales. Les cinq isolats ont subi au moins une des mutations de la transcriptase inverse associées à l'EFV. La signification clinique des changements phénotypiques et génotypiques associés au traitement par l'EFV n'a pas été établie.

Emtricitabine :

Des isolats résistants à l'emtricitabine du VIH ont été sélectionnés *in vitro*. Des analyses génotypiques de ces isolats ont 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, des acides aminés (M184V/I).

Fumarate de ténofovir disoproxil :

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

Résistance croisée

L'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil :

On a décelé des cas de résistance croisée parmi les INNTI. On a également décelé des cas de résistance croisée parmi les 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 en échec de leur traitement au ténofovir en association avec la lamivudine ou la FTC, et soit l'abacavir ou la didanosine. Par conséquent, une résistance croisée parmi ces

médicaments peut survenir chez des patients dont le virus héberge l'une ou l'autre de ces substitutions d'acides aminés. Les isolats viraux cliniques qui ont été résistants à la délavirdine et/ou à la névirapine qui ont présenté des substitutions associées à une résistance aux INNTI (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L ou M230L) ont montré une sensibilité réduite à l'EFV dans la culture de cellules.

Éfavirenz :

L'apparition 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 délavirdine *in vitro* par rapport aux données recueillies au début de l'étude. Des isolats cliniques du VIH-1 résistants à la zidovudine et testés *in vitro* ont conservé leur sensibilité à l'EFV. Une résistance croisée relative à l'EFV et aux inhibiteurs de la protéase du VIH est peu probable, car ces médicaments agissent sur des enzymes cibles différentes.

Emtricitabine :

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

Fumarate de ténofovir disorpoxil :

On a décelé des cas de résistance croisée parmi les INNTI. La mutation K65R, qui est sélectionnée par le ténofovir, est également sélectionnée chez certains patients atteints du VIH-1 traités avec l'abacavir, la didanosine ou la zalcitabine. Les isolats du VIH-1 comportant la mutation K65R ont également démontré une sensibilité réduite envers la FTC et la lamivudine. Par conséquent, une résistance croisée parmi 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, la didanosine, la FTC et la lamivudine. Les isolats de patients (N=20) dont le VIH-1 exprimait une moyenne de trois substitutions d'acides aminés de la transcriptase inverse associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont montré une réduction de 3,1 fois de la sensibilité au ténofovir.

Le VIH-1 résistant aux multinucléosides avec une mutation à insertion double T69S dans la transcriptase inverse présentait une sensibilité réduite au ténofovir.

TOXICOLOGIE

Pour des informations additionnelles concernant la toxicologie, la toxicologie reproductive, la mutagénicité et la carcinogénicité, veuillez consulter les monographies de SUSTIVA, EMTRIVA

et VIREAD.

Carcinogénèse

Éfavirenz :

On a effectué des études sur le pouvoir carcinogène de l'EFV administré par voie orale chez des souris et des rats. Les souris ont reçu des doses de 0, 25, 75, 150 ou 300 mg/kg/jour pendant deux ans. L'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes alvéolaires et bronchiolaires pulmonaires a été plus élevée qu'initialement chez les femelles, à toutes les doses. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux mesures prises initialement n'a été observée chez les mâles. L'exposition systémique (selon l'ASC) chez les souris a été environ 1,7 fois supérieure à celle observée chez les humains recevant 600 mg par jour. Lors d'études où l'on a administré à des rats des doses d'EFV de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg par jour pendant deux ans, on n'a signalé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux mesures prises initialement. L'exposition à l'EFV chez les rats a été inférieure à celle notée chez les humains, à toutes les doses.

Les résultats de l'étude portant sur le pouvoir carcinogène de l'EFV chez la souris peuvent ne pas représenter un risque marqué pour les patients pour les raisons suivantes : l'incidence accrue de tumeurs hépatiques chez les souris ayant reçu l'EFV était prévisible, car l'EFV est associé à l'induction de l'activité des enzymes hépatiques métabolisant le médicament, et il a été démontré que les inducteurs enzymatiques augmentent l'incidence des tumeurs hépatiques chez les rongeurs, mais pas chez les humains. On ne peut, par ailleurs, expliquer l'incidence accrue des tumeurs pulmonaires, mais ce résultat peut également ne pas constituer un risque marqué pour les patients traités par l'éfavirenz car : 1) l'EFV n'est pas génotoxique; 2) il est connu que la lignée de souris utilisée dans ces études est sujette à ce type de tumeurs, et 3) l'incidence des tumeurs pulmonaires a diminué chez les souris mâles traités par l'éfavirenz. Chez les souris mâles, les concentrations plasmatiques de l'EFV ont été égales ou supérieures à celles observées chez les souris femelles.

Emtricitabine :

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

Fumarate de ténofovir disoproxil :

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

Mutagenèse

Éfavirenz :

Les résultats associés à l'EFV ont été négatifs dans de nombreux essais *in vitro* et *in vivo* sur la génotoxicité. Quatre systèmes *in vitro* ont été utilisés : 1) test de mutations bactériennes chez *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*; 2) test de mutations directes du locus codant l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) dans les cellules ovariennes du hamster chinois; 3) test d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes circulants de l'humain; et 4) test d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes du hamster chinois. L'éfavirenz a aussi été évalué *in vivo*, par le test du micronoyau chez la souris. Dans toutes ces épreuves, on a employé les doses ou les concentrations d'EFV les plus solubles et les moins toxiques.

Emtricitabine :

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

Fumarate de ténofovir disoproxil:

Le fumarate de ténofovir disoproxil s'est montré mutagène dans l'analyse *in vitro* des lymphomes de la souris (test de mutation ponctuelle L5178Y TK+/-) avec ou sans activation métabolique, tandis que le résultat d'un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames) était négatif (test de mutation inverse du micrososome-mammifère *Salmonella-Escherichia coli*). Le test des micronoyaux *in vivo* chez la souris s'est révélé négatif (non clastogène) pour le fumarate de ténofovir disoproxil à des niveaux d'exposition plasmatique dix fois supérieurs à l'exposition humaine.

Toxicologie du système reproductif

Éfavirenz :

On a observé des malformations chez 3 des 20 fœtus/rejetons de macaques de Buffon traités par l'EFV (par rapport à 0 des 20 animaux témoins traités de façon concomitante). Les guenons gravides ont reçu des doses quotidiennes de 60 mg/kg d'EFV tout au long de la gestation (du 20^e au 150^e jour postcoïtal), lesquelles ont entraîné des concentrations plasmatiques du médicament similaires à celles notées chez les humains recevant 600 mg/jour. On a observé une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale 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'EFV; toutefois, on a noté une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une légère hausse de mortalité chez les ratons des rates qui avaient reçu des doses ayant entraîné des concentrations plasmatiques maximales et des valeurs de l'ASC équivalentes ou inférieures à celles obtenues chez les humains recevant la dose clinique recommandée. L'éfavirenz ne s'est pas révélé tératogène ou embryotoxique lorsqu'il a été administré à des lapines gravides.

Une diminution de 5 à 8 % du poids moyen des ratons par rapport à celui des ratons témoins et une légère augmentation du taux de mortalité des ratons ont été observées lorsque des doses de 50 mg/kg ou plus d'EFV ont été administrées, 2 fois par jour, à des rates gravides tout au long de la

gestation, pendant la lactation et jusqu'à ce que les petits soient sevrés. Chez les rats, les concentrations plasmatiques maximales et les valeurs de l'ASC étaient équivalentes ou inférieures à celles atteintes chez les humains ayant reçu la dose clinique recommandée. On n'a observé, chez la première génération de descendants de rates ayant reçu des doses d'EFV de 100 mg/kg, 2 fois par jour, aucun effet du médicament sur la fertilité, l'accouplement, la maturation sexuelle, l'apprentissage ou le comportement.

Lors d'une étude de toxicité de cinq semaines menée chez des rejetons de singes rhésus, les petits qui ont reçu 30 mg/kg, 2 fois par jour, ont présenté une légère diminution passagère du gain pondéral et de la prise de nourriture. La dose de 45 mg/kg, deux fois par jour, a entraîné des signes cliniques indésirables (vomissements, léthargie, déshydratation, manque d'appétit et/ou faiblesse et une légère diminution du gain pondéral).

On n'a observé aucun effet attribuable à l'EFV sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez des rates ayant reçu des doses de 100 mg/kg, 2 fois par jour, ou sur la capacité de reproduction ou la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez les rats ayant reçu des doses de 200 mg/kg, 2 fois par jour.

L'éfavirenz n'a entraîné aucune toxicité sur la reproduction lorsqu'on l'a administré à des lapines gravides, à des doses qui produisaient des concentrations plasmatiques maximales semblables à celles atteintes chez les humains ayant reçu 600 mg d'EFV, une fois par jour, et des valeurs d'ASC équivalentes à la moitié de celles atteintes chez ces mêmes sujets.

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

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

Emtricitabine :

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

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

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'avait pas d'effets indésirables sur le développement embryofœtal des rats à des doses de 450 mg/kg/jour et des lapins à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (de 14 à 19 fois la dose chez l'humain en fonction des comparaisons de la surface corporelle).

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'avait pas d'effets indésirables sur la fertilité ou la performance de reproduction générale des rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Au cours d'une étude sur la toxicité péri- et postnatale chez les rats, on a observé un sous-poids corporel chez les jeunes, une survie réduite et un retard de la maturation sexuelle à des doses maternotoxiques de 450 à 600 mg/kg (environ 14 à 19 fois la dose humaine, en fonction de la surface corporelle). Il n'y a eu aucun effet indésirable sur la croissance, le développement, le comportement et les paramètres de reproduction à des doses non maternotoxiques (150 mg/kg/jour).

Des études sur des rats et des singes rhésus ont démontré que le ténofovir est sécrété dans le lait.

BIBLIOGRAPHIE

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 Jun 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^{MD} 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 coadministration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread) and didanosine (ddl, 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 de produit ATRIPLA[®], Date de révision : le 12 février 2020. Gilead Sciences, LLC, Numéro de contrôle : 235076.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (comprimés d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil)

Le présent dépliant, qui constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée lorsque Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate a été approuvé pour la vente au Canada, est conçu expressément pour répondre aux besoins des consommateurs. Le présent dépliant est un résumé et n'inclut pas tous les renseignements pertinents concernant Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons de prendre ce médicament :

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate contient 3 médicaments, l'éfavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, associés dans un comprimé.

L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil sont des inhibiteurs analogues nucléotidiques/nucéosidiques de la transcriptase inverse (INTI) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'éfavirenz est un inhibiteur analogue non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine sont des composants du TRUVADA^{MD}. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate peut être utilisé seul en tant que traitement complet ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection du VIH-1. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est destiné aux patients âgés de 18 ans et plus. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 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.

Mode d'action :

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

L'infection par le VIH détruit les cellules CD4+ (cellules T), lesquelles sont importantes pour le système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre les infections. La destruction d'un grand nombre de cellules T entraîne le développement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). L'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir

disoproxil peut également aider à augmenter le nombre de cellules T (appelées cellules CD4+).

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne guérit pas une infection causée par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate peuvent tout de même contracter des infections opportunistes ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes se développent à cause de l'affaiblissement du système immunitaire. Ces affections comprennent la pneumonie, les infections à herpès virus et les infections par le complexe *Mycobacterium avium* (CMA). **Il est très important de voir votre médecin régulièrement pendant que vous prenez Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate.**

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne réduit pas le risque de transmission du VIH par les rapports sexuels ou par le sang contaminé. Il est important de continuer d'avoir des pratiques sexuelles sûres et d'éviter d'utiliser ou de partager des aiguilles souillées.

Circonstances où il ne faudrait pas Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil :

Discutez avec votre médecin afin de déterminer si Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate vous convient.

Ne prenez pas Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil si :

- vous prenez certains médicaments, énumérés plus loin sous la rubrique « **Médicaments qui ne doivent pas être pris avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate** » (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- vous êtes atteint ou êtes à risque d'être atteint d'une maladie des os ou de complications osseuses et vous n'en avez pas discuté avec votre médecin.
- vous êtes allergique à Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate ou à l'un de ses ingrédients. Les ingrédients médicinaux sont l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir DF (voir « **Ingrédients non médicinaux** »).

Ingrédient médicinaux :

Efavirenz
Emtricitabine
Fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF)

Ingrédients non médicinaux importants :

Silice colloïdale, croscarmellose sodique, oxyde ferrique rouge, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, macrogol/PEG, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Formes posologiques :

Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 600 mg d'émfavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (qui est l'équivalent de 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés sont en forme de capsule biconvexe aux rebords biseautés, sont recouverts d'une pellicule de couleur rose et portent les inscriptions « M » sur une face, et « EETF » sur l'autre face. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (tamis moléculaire) et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

l'inflammation du tissu rénal et l'insuffisance rénale. Il se peut que votre médecin surveille votre fonction rénale avant et pendant votre traitement par Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Certains patients traités avec le ténofovir DF (un composant Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate) ont souffert de troubles rénaux. Votre médecin devra peut-être effectuer des analyses sanguines supplémentaires si vous avez déjà souffert de troubles rénaux ou si vous devez prendre un autre médicament pouvant causer des troubles rénaux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'emtricitabine et le ténofovir DF, deux des composants de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate, appartiennent à une classe de médicaments (les INTI) qui peut provoquer une affection appelée « acidose lactique » accompagnée d'une hépatomégalie. Cet effet secondaire, rare mais grave, a parfois été fatal :
 - Les symptômes pouvant indiquer la présence d'une acidose lactique comprennent : grande sensation de faiblesse, de fatigue ou d'inconfort; malaise à l'estomac inhabituel ou inattendu; sensation de froid, de vertiges ou d'étourdissements; rythme cardiaque soudainement irrégulier. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes, surtout si elles ont un important excédent de poids. Vous devez consulter votre médecin immédiatement si vous ressentez de tels symptômes pendant que vous prenez Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate.
 - Les symptômes non spécifiques de troubles hépatiques peuvent comprendre les nausées, les vomissements, les douleurs à l'estomac et une coloration jaunâtre de la peau et des yeux.

Si vous remarquez ces symptômes d'acidose lactique ou de troubles hépatiques, arrêtez de prendre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate et consultez un médecin immédiatement.
- Vous aurez peut-être des « poussées » d'hépatite B au cours desquelles la maladie réapparaît subitement de manière plus grave que précédemment si vous arrêtez de prendre Mylan-Efavirenz / Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. N'arrêtez pas de prendre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate sans avoir obtenu l'avis de votre médecin. Si vous arrêtez de prendre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate, informez votre médecin immédiatement si vous éprouvez des symptômes nouveaux, inhabituels ou qui s'aggravent après l'arrêt du traitement. Après l'arrêt de votre traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate, votre médecin devra quand même évaluer votre état de santé et effectuer des analyses sanguines pour vérifier l'état de votre foie. Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection par le VHB.
- L'effet secondaire le plus grave pouvant survenir est le risque de dommages aux reins, y compris les dommages aux cellules rénales,

- Le ténofovir DF, un composant de Mylan-Efavirenz / Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate, cause des dommages aux os des animaux. Consultez votre médecin si vous ressentez des douleurs aux os, si vous subissez une fracture des os ou souffrez d'autres complications des os. **Si vous êtes atteint de troubles osseux, vous pourriez discuter avec votre médecin au sujet d'un apport complémentaire en calcium et en vitamine D. L'effet de la supplémentation en calcium et/ou en vitamine D est inconnu.**
- Les patients qui présentent des symptômes tels que des étourdissements, des troubles de la concentration ou de la somnolence doivent éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines.
- **Les femmes ne doivent pas devenir enceintes lorsqu'elles prennent Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate et pendant 12 semaines après avoir cessé de prendre Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate:** Des anomalies congénitales graves ont été notées chez des animaux et des femmes recevant de l'émfavirenz (un composant Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate) pendant la grossesse. On ignore si l'émfavirenz est la cause de telles anomalies. Il faut toujours utiliser une méthode de contraception fiable de type barrière même si vous ou votre partenaire utilisez d'autres méthodes de contraception comme la pilule ou un autre traitement hormonal (p. ex., implants, injections). Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate peut demeurer dans votre sang pendant un certain temps après l'arrêt du traitement. Par conséquent, vous devez continuer d'utiliser une méthode de contraception fiable pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Si vous êtes enceinte ou tombez enceinte tout en prenant Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate votre médecin peut vous inscrire au registre des grossesses sous antirétroviraux. Le registre surveille l'évolution fœtale chez les femmes enceintes prenant des médicaments antirétroviraux.
- Une dépression grave, des pensées étranges ou un comportement agressif se sont manifestés chez un petit nombre de patients sous émfavirenz (un composant Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate). 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 de prendre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate.

- Consultez votre médecin si une éruption cutanée apparaît, car certains types d'éruption cutanée peuvent être graves.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate si :

Vous avez déjà eu une réaction cutanée constituant un danger de mort (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson).

Si vous allaitez ou prévoyez le faire : Vous ne devez pas allaiter si vous êtes infectée par le VIH ou si vous prenez Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Le VIH peut être transmis à votre enfant par votre lait maternel. Tous les composants de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir DF) peuvent être transmis à votre enfant par votre lait maternel et peuvent affecter gravement la santé de votre bébé. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre enfant.

Vous souffrez d'autres troubles médicaux : Vous devez informer votre médecin de tout autre trouble médical, en particulier si vous êtes atteint de problèmes au foie ou aux reins ou de pancréatite (inflammation du pancréas), si vous avez des convulsions ou êtes atteint d'une maladie mentale, ou si vous êtes atteint ou à risque d'être atteint d'une maladie des os ou de complications osseuses.

Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un trouble du rythme cardiaque comme :

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

Vous prenez d'autres médicaments : Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'ils soient pris sous ordonnance ou en vente libre, y compris les plantes médicinales et les suppléments nutritionnels (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Autres mises en garde particulières : Il est possible que les taux de sucre (glucose) ou de gras (lipides) dans votre sang augmentent pendant un traitement contre le VIH. Votre médecin pourrait vous prescrire des analyses sanguines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate.

Médicaments qui ne peuvent pas être pris en même temps que Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate:

- Propulsid^{MC} (cisapride)*, Versed^{MD} (midazolam), Halcion^{MD} (triazolam), médicaments à base de l'ergot de

seigle (par exemple, Wigraine^{MD} et Cafergot^{MD}), Hismanal (astémizole)*, Seldane^{MD} (terfénaire)*, Vasacor^{MD} (bépridil)* ou Orap^{MD} (pimozide). Ces médicaments, pris avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate, peuvent causer des effets indésirables graves ou menaçants pour la vie.

- Zepatier^{MD} (elbasvir/grazoprévir), car il pourrait y avoir une perte d'effet de Zepatier^{MD}.
- Vfend^{MD} (voriconazole), parce qu'il pourrait devenir inefficace ou augmenter le risque de subir des effets indésirables attribuables à l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir
- **Ne prenez pas Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate si vous prenez du millepertuis (*Hypericum perforatum*), ou des produits à base de millepertuis.** Le millepertuis est une plante médicinale vendue comme supplément nutritionnel. La prise de millepertuis peut diminuer le niveau d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil et peut mener à une augmentation de la charge virale et une résistance possible à l'éfavirenz ou une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

* Non commercialisé au Canada.

Il est également important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate ne doit pas être utilisé avec 3TC^{MD}, Combivir^{MD}, COMPLERA^{MD}, DESCOVY^{MD}, EMTRIVA, GENVOYA^{MD}, Heptovir^{MD}, HEPSERA^{MD}, Kivexa^{MD}, ODEFSEY^{MC}, Triumeq^{MD}, Trizivir^{MD}, TRUVADA^{MD}, STRIBILD^{MD}, VEMPLIDY^{MC} ou VIREAD. Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate ne doit pas non plus être utilisé en association avec SUSTIVA^{MD} sauf si votre médecin décide qu'un ajustement posologique est nécessaire (p. ex., en association avec la rifampine).
- Ne prenez pas Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent affecter vos reins et si vous n'en avez pas discuté avec votre médecin. Vous ne devez pas prendre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate en même temps ou peu de temps après la prise de cidofovir, de ganciclovir, de vancomycine ou d'aminoglycosides, car cette association pourrait être nocive pour vos reins.
- Reyataz^{MD} (sulfate atazanavir), Fortovase^{MD}, ou Invirase^{MD} (saquinavir); **on doit remplacer ces médicaments par d'autres médicaments si on doit les prendre avec Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate. Si votre médecin prescrit le Reyataz et Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate en même temps, vous devrez peut-être faire l'objet d'un suivi plus étroit pour les effets indésirables.**
- Biaxin^{MD} (clarithromycine). Biaxin peut interagir avec l'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil et affecter l'activité électrique de votre cœur. **On doit remplacer**

Biaxin par un autre médicament lors de la prise de Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate.

- Celsentri^{MD} (maraviroc).
- Crixivan^{MD} (indinavir), méthadone, Mycobutin^{MD} (rifabutine), Zoloff^{MD} (sertraline), Wellbutrin^{MD} SR, Wellbutrin^{MD} XL ou Zyban^{MD} (bupropione); **on peut devoir adapter la dose de ces médicaments en cas de prise concomitante avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate.**
- Videx^{MD} ou Videx EC^{MD} (didanosine); ténofovir DF (un composant d'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) peut augmenter la concentration de didanosine dans votre sang, ce qui pourrait entraîner d'autres effets secondaires. **Vous devez peut-être faire l'objet d'un suivi plus étroit** si vous prenez Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate avec de la didanosine. De plus, il pourrait être nécessaire d'adapter la dose de la didanosine.
- Kaletra^{MD} (lopinavir/ritonavir) ou HARVONI^{MD} (lédipasvir/sofosbuvir) peut augmenter la quantité de ténofovir DF (un composant de Mylan-Efavirenz / Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate) dans votre sang, ce qui pourrait entraîner d'autres effets secondaires. **Vous devez peut-être faire l'objet d'un suivi plus étroit si vous prenez Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate avec le Kaletra ou Mylan-Efavirenz / Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate avec HARVONI.** De plus, il pourrait être nécessaire de modifier la posologie du Kaletra.
- EPCLUSA^{MD} (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI^{MD} (sofosbuvir/velpatasvir/voxilprévir) ne doit pas être administré avec Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate car on s'attend à ce qu'il réduise la quantité de velpatasvir (un des composants 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 Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate n'est pas recommandée.
- Les anticonvulsifs [par exemple, Dilantin^{MD} (phénytoïne), Tegretol^{MD} (carbamazépine) ou le phénobarbital]; votre médecin pourrait changer votre médicament ou vérifier les taux du médicament dans votre sang de temps à autre.
- Il se peut que vous deviez remplacer Sporanox^{MD} (itraconazole) et Posanol^{MD} (posaconazole) par un autre médicament, si vous prenez Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate.
- Les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol comme Lipitor^{MD} (atorvastatine), Pravachol^{MD} (pravastatine) et Zocor^{MD} (simvastatine).
- Le Rifadin^{MD} (rifampine) ou tout médicament contenant de la rifampine comme Rofact^{MD} et Rifater^{MD}.
- Les inhibiteurs des canaux calciques, tels que Cardizem^{MD} ou Tiazac^{MD} (diltiazem), Covera HS^{MD}, Isoptin^{MD} SR ou Tarka^{MD} (vérapamil), et d'autres.

- Les immunosuppresseurs, tels que Neoral^{MD} (cyclosporine), Advagraf^{MD} ou Prograf^{MD} (tacrolimus), Rapamune^{MD} ou Torisel^{MD} (sirolimus).
- Les agents antiviraux contre l'hépatite C, tels que Galexos^{MD} (siméprévir).
- Les antipaludiques comme Coartem^{MD*} et Riamet^{MD*} (artéméther/luméfántrine). Ces médicaments pourraient interagir avec l'efavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil et affecter votre cœur. Malarone^{MD} (atovaquone/proguanil) (un antipaludique).
- L'effet de la consommation d'alcool ou d'une drogue à usage récréatif (drogue de la rue, illicite) pendant un traitement par l'efavirenz n'a pas été étudié. Parce qu'il y a un risque d'interactions entre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate et ces substances, consultez votre médecin avant de les consommer pendant votre traitement.

*Non commercialisé au Canada

Ces médicaments ne sont pas les seuls qui peuvent causer des problèmes si vous prenez Mylan-Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate. Il faut informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

Dressez une liste complète de tous les médicaments et plantes médicinales que vous prenez (qu'ils soient en vente libre ou sous prescription), et notez la fréquence et la quantité prise. Faites une nouvelle liste lorsque vous ajoutez ou cessez de prendre des médicaments ou des plantes médicinales ou en cas de modification de la dose. Remettez une copie de cette liste à tous vos fournisseurs de soins de santé **chaque** fois que vous consultez votre médecin ou que vous faites préparer une ordonnance. Votre médecin saura alors exactement ce que vous prenez. Il ou elle sera alors en mesure de choisir la meilleure ligne de conduite à adopter dans votre cas.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Prenez Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate tous les jours, exactement. Suivez les instructions données par votre médecin, telles qu'inscrites sur l'étiquette. Établissez un horaire de prises de doses et veillez à le suivre exactement.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour vous réapprovisionner lorsque votre provision de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate commence à diminuer. Ceci est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Le virus risque alors de développer une résistance à Mylan-

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate et pourrait devenir plus difficile à traiter.

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

Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou absent.

Posologie habituelle pour adultes :

- La dose habituelle de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate est d'un comprimé par jour par voie orale.
- Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate doit être pris à jeun. La prise de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate au coucher permet de mieux tolérer ses effets indésirables.

Surdosage :

En cas de surdosage du médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé (votre médecin par exemple), le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Omission d'une dose :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents de SUSTIVA, EMTRIVA et VIREAD sont les suivants :

- Symptômes touchant le système nerveux, tels qu'étourdissements, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, rêves étranges
- Céphalées
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Éruption cutanée
- Flatulences (gaz intestinaux)
- Fatigue
- Prurit
- Réaction allergique (y compris enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge)

- Douleurs abdominales

D'autres effets secondaires pourraient inclure : pancréatite (inflammation du pancréas) et essoufflement.

Une décoloration de la peau (petites taches ou taches de rousseur) peut survenir lorsque vous prenez Mylan-Efavirenz/Emtricitabine / Tenofovir Disoproxil Fumarate.

Une dépression grave, des pensées étranges ou un comportement agressif se sont manifestés chez un petit nombre de patients sous éfavirenz (un composant de l'association éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil). 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 de prendre Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate.

On a observé des changements dans la répartition de la masse adipeuse chez certains patients qui suivent un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent comprendre une augmentation de la quantité de graisse sur la nuque et la partie supérieure du dos (« bosse de bison »), sur la poitrine et autour du tronc. Il peut également survenir une perte de masse adipeuse au niveau des jambes, des bras et du visage. Les causes et les effets à long terme de ces troubles sur la santé sont actuellement inconnus.

Certains patients ont connu des problèmes hépatiques graves, y compris l'insuffisance hépatique, ayant mené à une transplantation ou à la mort. La plupart de ces effets secondaires graves sont apparus chez des patients souffrant de maladie hépatique chronique, comme l'hépatite (une infection), mais quelques cas ont aussi été signalés chez des patients ne présentant aucune maladie du foie 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 être renforcé et commencer à lutter contre des infections qui se trouvaient dans votre organisme depuis longtemps, ou vous pouvez développer une maladie auto-immune, selon laquelle votre système réagit à votre propre organisme, p. ex. maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux) ou polymyosite (qui touche les muscles) et cette maladie peut apparaître n'importe quand, parfois des mois après avoir commencé un traitement contre le VIH. Dans certains cas, les symptômes peuvent être graves; par conséquent, en cas de température élevée (fièvre), de douleurs dans les articulations ou les muscles, de rougeurs, d'éruptions cutanées, d'enflures, de fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin.

| EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Symptômes ou effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Effet : événements Psychiatriques graves Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Grave dépression • Pensées suicidaires • Pensées bizarres • Comportement colérique | | <ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ | |
| Peu fréquent | Effect: Graves manifestations psychiatriques : <ul style="list-style-type: none"> • Catatonie (incapacité à bouger ou parler pendant un certain temps) | | <ul style="list-style-type: none"> ✓ | |
| Peu fréquent | Effet : Éruption cutanée grave Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Cloques ou peau qui pèle • Cloques ou peau qui pèle sur la bouche, les lèvres et la gorge • Fièvre et état fébrile général | | | <ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ |
| Rare | Effet : Acidose lactique Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême • Douleur musculaire inhabituelle • Maux d'estomac accompagnés de nausées et de vomissements • Sensation de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • Vertiges ou étourdissements • Rythme cardiaque irrégulier | | <ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ | |

| EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Symptômes ou effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | |
| Rare | Effet : Hépatotoxicité (graves troubles du foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (gras dans le foie) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant au moins plusieurs jours • Maux d'estomac (nausées) • Douleurs dans le bas-ventre | | <ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ | |
| Très Rare | Effet : Poussées de l'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant au moins plusieurs jours • Maux d'estomac (nausées) • Douleurs dans le bas-ventre | | <ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ | |
| Rare | Effet : Troubles rénaux Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Miction | | | <ul style="list-style-type: none"> ✓ |

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptômes ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|--|--|-------------------|---|
| | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | |
| augmentée ou réduite et augmentation de la soif • Enflure des jambes et des pieds • Sensation de fatigue ou manque d'énergie | | ✓ ✓ | |

L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Vous pouvez être plus facilement atteint d'acidose lactique ou de troubles graves du foie si vous avez un important excès de poids (obèse) ou si vous prenez des analogues nucléosidiques, tels que Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate, depuis longtemps.

Les douleurs musculaires, la faiblesse musculaire, les douleurs aux os et le ramollissement des os (contribuant peu fréquemment aux fractures) ont également été rapportés en raison de ténofovir DF (un composant de Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate) ont également été rapportés.

D'autres effets secondaires ont été signalés chez les patients traités par SUSTIVA, EMTRIVA ou VIREAD. Cette liste d'effets secondaires **n'est pas complète**. Si vous avez des questions au sujet des effets secondaires, demandez plus d'information à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Vous devez signaler tout nouveau symptôme ou symptôme continu à votre médecin dans les plus brefs délais. Votre médecin peut vous aider à traiter ces effets secondaires.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

- Tenir Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate doit être entreposé à une température entre 15 °C et 30 °C (59 °F à 86 °F). Il devrait rester stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Évitez d'entreposer vos médicaments dans des endroits trop chauds ou trop froids.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou inutilisés. Lorsque vous jetez des médicaments, veillez à ce qu'ils ne puissent pas être trouvés par des enfants.

- Gardez Mylan-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate dans son contenant original et gardez ce contenant bien fermé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision: le 27 juillet, 2020



Mylan Pharmaceuticals ULC
 Etobicoke, ON M8Z 2S6
 1-800-575-1379
www.mylan.ca

COMPLERA^{MD}, DESCOVY^{MD}, EMTRIVA^{MD}, EPCLUSA^{MD}, GENVOYA^{MD}, HARVONI^{MD}, HEPSERA^{MD}, ODEFSEY^{MD}, SOVALDI^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, VIREAD^{MD}, VEMLIDY^{MD}, et VOSEVI^{MD} sont des marques de commerce de Gilead Sciences Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques mentionnées dans ce dépliant appartiennent à leurs propriétaires respectifs.