

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrSandoz® Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir**

Comprimés d'émfavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir

Norme du Fabricant

600 mg/200 mg/300 mg  
(émfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil)

Agent antirétroviral

Sandoz Canada Inc.  
110 de Lauzon  
Boucherville, Québec  
J4B 1E6

Date de révision :  
18 Juin 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 238792

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	16
INTERACTION MÉDICAMENTEUSES .....	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	42
SURDOSAGE.....	42
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	43
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	48
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	48
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	48
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>49</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	49
ESSAIS CLINIQUES .....	52
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	59
MICROBIOLOGIE.....	59
TOXICOLOGIE .....	64
RÉFÉRENCES .....	68
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>70</b>

## PrSandoz® Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir

Comprimés d'efavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé d'efavirenz (600 mg)/ emtricitabine (200 mg)/ fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg)	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir (efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) 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 (> 65 ans) :**

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur les composants du traitement d'association par l'efavirenz, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes.

##### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

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

#### CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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'éfavirenz 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir sont indiqués dans le tableau 1. Voir également INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses.

**Tableau 1. Médicaments contre-indiqués avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir**

<b>Classe de médicaments : nom du médicament</b>	<b>Commentaire clinique</b>
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'éfavirenz 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'éfavirenz, ce qui peut élever le risque d'effets secondaires associés à l'éfavirenz. Étant donné qu'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est un produit d'association en doses fixes, la dose d'éfavirenz ne peut être modifiée; par conséquent, le voriconazole et Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne peuvent être coadministrés.
Antihistaminiques : astémizole*, terféndine*	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'éfavirenz. Cet effet est dû à une induction de CYP3A4 et peut entraîner une perte de réponse virologique et une résistance possible à l'éfavirenz ou à la classe des inhibiteurs non

\* 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 le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire et pancréatique).

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 des comprimés d'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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 l'emtricitabine ou au fumarate de ténofovir disoproxil, deux des composants de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. Chez certains patients infectés par le VHB et traités par l'emtricitabine, 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. 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 ténofovir DF lors de la pratique clinique

### **Généralités**

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne doit pas être administré en concomitance avec les médicaments apparentés suivants, y compris l'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine, l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, l'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et le fumarate de ténofovir disoproxil.

En raison des similarités entre l'emtricitabine et la lamivudine, Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne doit pas être administré avec des médicaments qui contiennent de la lamivudine, comme la lamivudine/zidovudine, la lamivudine, la lamivudine, l'abacavir/lamivudine, le dolutégravir/abacavir/lamivudine et l'abacavir/lamivudine/zidovudine.

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne doit pas être administré en concomitance avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, y compris l'emtricitabine/ténofovir alafénamide ou l'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide.

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne doit pas être administré avec de l'adéfovir

dipivoxil.

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne doit pas être administré avec de l'émfavirenz, sauf quant il est requis pour un ajustement de la dose d'émfavirenz (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 aux comprimés d'émfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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 aux comprimés d'émfavirenz/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**

#### **Émfavirenz :**

On a effectué des études sur le pouvoir carcinogène de l'émfavirenz 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'émfavirenz 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'émfavirenz 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'émfavirenz, la pertinence pour les humains de la présence de néoplasmes chez les souris traitées avec de l'émfavirenz est inconnue.

L'émfavirenz 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'émfavirenz n'a pas été touchée. Étant donné la clairance rapide de l'émfavirenz 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'émfavirenz.

#### **Emtricitabine :**

Lors d'études de cancérogénicité à long terme sur l'emtricitabine par voie orale, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été constatée chez les souris à

des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez les rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique).

L'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse *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 ténofovir DF 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 ténofovir DF 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 ténofovir DF 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 oestral 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'allongement de l'intervalle QTc a été observé avec l'utilisation de l'éfavirenz (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il faut envisager d'autres options que l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil lors de l'administration en concomitance avec un médicament présentant un risque connu de provoquer une torsade de pointes ou lors de l'administration à des patients présentant un risque accru de torsade de pointes.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Utilisation avec certains traitements contre le VHC :**

L'exposition au ténofovir est accrue lorsqu'Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est administré en concomitance avec lédipasvir/sofosbuvir. Les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés chez les patients recevant Sandoz Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir en concomitance avec du lédipasvir/sofosbuvir, particulièrement chez ceux présentant un risque élevé de dysfonctionnement rénal (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il a été démontré que l'administration d'Éfavirenz en concomitance avec un régime posologique contre le VHC contenant du velpatasvir réduisait l'exposition au velpatasvir.

L'administration d'Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec du sofosbuvir/velpatasvir a entraîné une augmentation de l'exposition au ténofovir et une diminution de l'exposition au velpatasvir. L'exposition au ténofovir devrait augmenter et l'exposition au velpatasvir et au voxilaprévir devrait diminuer avec l'administration de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir en concomitance avec Sandoz Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. L'administration de Sandoz Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir en concomitance avec du sofosbuvir/velpatasvir ou du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir n'est pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Sandoz Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir peut entraîner des étourdissements, une altération de la concentration et/ou de la somnolence à cause du composant d'Éfavirenz. 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 :**

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

### **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 ténofovir DF des comprimés d'Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, 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 Sandoz Éfavirenz/Emtricitabine/tenofovir 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 – Éfavirenz :**

Des cas d'insuffisance hépatique sont survenus après la commercialisation, chez des patients recevant éfavirenz, 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir l'emportent sur les risques potentiels d'hépatotoxicité importante.

### **Insuffisance hépatique :**

Aucune étude approfondie n'a porté sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir doit être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques légers, du fait que l'éfavirenz 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, l'emtricitabine ne semble pas être métabolisée par les enzymes du foie, ce qui pourrait réduire l'impact d'une insuffisance hépatique.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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

ténofovir DF. Il conviendra d'être prudent en cas d'administration d'analogues nucléosidiques (y compris l'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'éfavirenz, 1 sur 1 008 (0,1 %), et chez les patients ne recevant pas l'éfavirenz, 2 sur 635 (0,3 %). Les cas d'élévation asymptomatique de l'amylasémie ont été beaucoup plus nombreux chez les patients traités par l'éfavirenz (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'éfavirenz. 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'éfavirenz, 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 des comprimés 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 élevée comparé aux valeurs de référence chez les patients du groupe ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz par rapport aux patients dans le groupe stavudine + lamivudine + éfavirenz. 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 ténofovir DF 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 ténofovir DF 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, télépeptide C sérique et télépeptide N urinaire) ont été constatées dans le groupe traité au ténofovir DF 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 ténofovir DF. 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 ténofovir DF 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 ténofovir DF (cf. EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance : ténofovir DF).

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

## **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'éfavirenz, 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'éfavirenz 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 d'étude clinique (suivi médian de 180 semaines,

102 semaines et 76 semaines chez les patients recevant éfavirenz + zidovudine + lamivudine, éfavirenz + indinavir et indinavir + zidovudine + lamivudine respectivement), a montré que l'incidence de nouveaux symptômes touchant le système nerveux chez des patients recevant l'éfavirenz, après 24 semaines de traitement, a été généralement similaire à celle observée dans le groupe témoin recevant l'indinavir.

Les patients prenant Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir devraient être informés du risque d'effets additifs sur le système nerveux central, dû au composant d'éfavirenz, associé à l'utilisation concomitante de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 l'éfavirenz, 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'éfavirenz 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'éfavirenz. Lors d'essais contrôlés menés chez 1 008 patients ayant reçu l'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz 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 éfavirenz 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'éfavirenz que chez les patients du groupe témoin. Un pour cent des patients recevant l'éfavirenz 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, de comportements s'apparentant à la psychose et de catatonie; toutefois, aucun lien de causalité avec l'éfavirenz 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir et, le cas échéant, déterminera si le maintien du traitement comporte plus de risques que de bienfaits.

## **Système rénal**

### **Néphrotoxicité :**

L'émtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par voie rénale, alors que l'éfavirenz ne l'est pas. Étant donné que Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir est un produit d'association et que la dose individuelle des différents composants ne peut pas être modifiée, les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min ne doivent pas prendre Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.

Des cas de néphropathie, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été associés à l'emploi du ténofovir DF (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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. 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 de l'adéfovir dipivoxil.

Il faut éviter de prendre Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 d'éfavirenz, Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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'éfavirenz 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'éfavirenz. Les éruptions cutanées sont généralement des éruptions maculopapuleuses légères à modérées qui surviennent au cours des deux premières semaines du traitement par l'éfavirenz (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'éfavirenz, 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'éfavirenz, 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'éfavirenz 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'éfavirenz. Au cours du traitement par l'éfavirenz, 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. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le VHB et l'innocuité et l'efficacité des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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 l'emtricitabine ou au fumarate de ténofovir disoproxil, deux des composants de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. Chez certains patients infectés par le VHB et traités par l'emtricitabine, 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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'Éfavirenz, l'utilisation de méthodes de contraception appropriées pendant 12 semaines après l'interruption du traitement avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir est recommandée. Les femmes en âge de procréer devraient se soumettre à un test de grossesse avant de commencer le traitement avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.

L'Éfavirenz n'a pas fait l'objet d'études appropriées et bien contrôlées chez la femme enceinte. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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'Éfavirenz, 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'Éfavirenz 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'Éfavirenz (à l'exclusion de toute association à doses fixes contenant de l'Éfavirenz) durant le premier trimestre de la grossesse. Bien qu'une relation de cause à effet entre ces cas et l'utilisation de l'Éfavirenz n'ait pu être établie, des anomalies similaires ont été observées lors d'études non cliniques d'Éfavirenz (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-foetale de l'emtricitabine à des niveaux d'exposition (ASC) environ 60 fois plus élevés chez les souris et environ 120 fois plus élevés chez les lapins que chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

**Ténofovir DF** : 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 foetus 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 foetus chez les femmes enceintes qui reçoivent à

un traitement antirétroviral, y compris avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. 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'éfavirenz est excrété dans le lait. Il a également été démontré que l'éfavirenz 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 d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir montrent que le ténofovir et l'emtricitabine sont excrétés dans le lait maternel. Les nourrissons dont la mère est traitée avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir risquent de développer une résistance virale à l'emtricitabine. 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 l'emtricitabine 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 avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.**

**Pédiatrie (patients de moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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'éfavirenz, l'emtricitabine ou le ténofovir DF 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 éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF a été étudiée chez 460 patients, soit en tant que comprimé d'association en doses fixes (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 éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF 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 éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF et 11 % des sujets (29/254) dans le groupe lamivudine/zidovudine + éfavirenz.

Dans le cadre de l'étude 073, les effets indésirables associés aux comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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 aux comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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 éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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 aux comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, 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'éfavirenz, 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 : emtricitabine + ténofovir DF administré en association avec l'éfavirenz (N=257), soit lamivudine/zidovudine administré en association avec l'éfavirenz (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 de l'éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF 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)**

	<b>FTC+TDF+EFV N=257</b>	<b>AZT/3TC+EFV N=254</b>
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	<1%	5%
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	7%	4%
Nausée	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 éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF 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)**

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

	<b>FTC+TDF+EFV N=257</b>	<b>AZT/3TC+EFV N=254</b>
Créatine kinase (H: > 990 U/L) (F: > 845 U/L)	7%	6%
Amylase sérique (>175U/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 <sup>3</sup> )	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 éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF et cinq patients dans le groupe éfavirenz + 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 de l'étude en raison d'effets indésirables rénaux. Aux semaines 48 et 144, la masse adipeuse totale des membres (telle que mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie) était significativement moins élevée dans un sous-groupe de patients du groupe éfavirenz + lamivudine/zidovudine par rapport au sous-groupe éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF (Voir tableau 4).

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

	<b>FTC + TDF + EFV</b>	<b>AZT/3TC + EFV</b>
<b>Semaine 48<sup>1</sup></b>	<b>N=51</b>	<b>N=49</b>
Masse adipeuse totale des membres (kg) Moyenne ± écart type (ET) (Médiane)	8,9 ± 5,4 (7,4)	6,9 ± 3,9 (6,0)
<b>Semaine 144<sup>2</sup></b>	<b>N=145</b>	<b>N=124</b>
Masse adipeuse totale des membres (kg) Moyenne ± écart type (ET) (Médiane)	9,2 ± 5,4 (7,9)	6,5 ± 4,4 (5,4)
<b>Variation entre la semaine 48 et la semaine 144<sup>3</sup></b>	<b>N=48</b>	<b>N=38</b>
Masse adipeuse totale des membres (kg) Moyenne ± écart type (ET)	1,1 ± 1,9 (0,9)	-1,1 ± 1,7 (-0,8)

(Médiane)		
-----------	--	--

\* Données initiales non disponibles.

<sup>1</sup>P = 0,03 pour la comparaison entre les groupes

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

<sup>3</sup>P<0,001 pour la comparaison entre les groupes; P<0,001 pour la comparaison à l'intérieur des groupes

### **Lipides :**

Dans l'étude 934 à la semaine 144, l'augmentation moyenne des concentrations de triglycérides à jeun par rapport à la valeur initiale était de 4 mg/dL pour le groupe ténofovir DF, emtricitabine et éfavirenz et de 36 mg/dL pour le groupe zidovudine/lamivudine et éfavirenz. 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 ténofovir DF 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'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir DF et 16 patients sous éfavirenz 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 éfavirenz, emtricitabine et ténofovir DF 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'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir DF et 4 patients sous éfavirenz 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 des comprimés 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 aux comprimés d'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'éfavirenz pour la première fois; ces effets correspondent au profil d'innocuité connu de l'éfavirenz.

**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)**

	<b>FTC+TDF+EFV N=203</b>	<b>SIS N=97</b>
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)**

	<b>FTC+TDF+EFV N=203</b>	<b>SIS N=97</b>
Toute anomalie biochimique de classe 3 et 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 <sup>3</sup> )	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'éfavirenz, l'emtricitabine ou le ténofovir DF 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 éfavirenz, emtricitabine ou ténofovir DF, veuillez consulter les monographies de ces produits.

**Éfavirenz** : Les réactions indésirables les plus importantes qui ont été observées chez les patients traités par l'éfavirenz 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'éfavirenz 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, oedème 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 : thrombocytopénie, protéinurie, anémie, pancytopénie, 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 l'éfavirenz.

**Emtricitabine et Ténofovir** : Les effets indésirables observés lors des essais cliniques chez au moins 3 à 5 % des patients sous emtricitabine ou ténofovir DF 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 emtricitabine. 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 ( $>2,5 \times$  LNS), de l'amylase pancréatique ( $>2,0 \times$  LNS), de glucose sérique ( $< 40$  ou  $> 250$  mg/dL), de lipase sérique ( $>2,0 \times$  LNS) et du glucose urinaire ( $\geq 3+$ ) chez 3 % et moins de patients sous emtricitabine ou ténofovir DF en association avec d'autres antirétroviraux au cours d'études cliniques. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter les monographies du ténofovir DF et de l'emtricitabine.

### **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'éfavirenz, de l'emtricitabine ou du ténofovir DF. 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 :

*Affections de l'oreille et du labyrinthe*

Vertige

*Système endocrinien*

Gynécomastie

*Troubles de la vue*

Vision trouble

*Troubles du système immunitaire*

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

*Appareil locomoteur*

Rhabdomyolyse

*Troubles du système nerveux*

Troubles de la coordination cérébelleuse et de

<i>Troubles psychiatriques</i>	l'équilibre
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	Névrose
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés</i>	Taux accru de créatine-kinase
	Dermatite photoallergique

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.

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

### **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.

<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Pancréatite
<i>Troubles généraux et troubles du site d'administration :</i>	Pyrexie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Acidose lactique

### **Ténofovir DF :**

<i>Troubles du système nerveux :</i>	Réaction allergique (y compris l'œdème de Quincke)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</i>	Dyspnée
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Pancréatite, augmentation de l'amylase, douleurs abdominales
<i>Troubles des systèmes hémiq ue et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	Stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes du foie (communément AST, ALT, GGT)
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :</i>	Éruption cutanée
<i>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu</i>	Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se



*conjonctif :*

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 ténofovir DF, 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 ténofovir DF et de l'emtrabicine : 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 des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (l'éfavirenz, l'emtricitabine ou le ténofovir DF) 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 établies<sup>1</sup> et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives<sup>2</sup>**

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet <sup>3</sup>	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 éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. L'éfavirenz et le ténofovir DF 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 lorsqu'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est administré en association avec le fosamprénavir/ritonavir, une fois par jour. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de ritonavir lorsqu'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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'éfavirenz, 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'éfavirenz.
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 des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, un ajustement de la dose de lopinavir/ritonavir doit être considéré à cause du composant d'éfavirenz (pour plus de renseignements, veuillez consulter la monographie d'éfavirenz). Aussi, <b>on doit surveiller chez les patients l'apparition d'effets indésirables associés au ténofovir. On doit interrompre le traitement avec les comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent des effets indésirables associés au ténofovir.</b>
Antagoniste du corécepteur CCR5 :	↓ maraviroc	Se reporter à la monographie de produit complète du maraviroc pour obtenir des directives relatives à

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet <sup>3</sup>	Commentaire clinique
Maraviroc		l'administration concomitante du maraviroc et d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.
Inhibiteur de transfert de grain de l'intégrase : Raltégravir	↓ raltégravir	L'éfavirenz n'a démontré aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du 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'éfavirenz, 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 lorsqu'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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 éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.
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. <b>Chez les adultes de 60 kg et plus, la dose de didanosine EC doit être réduite à 250 mg lorsqu'administrée en association avec 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 co-administration 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 la didanosine.</b>
<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 C <sub>max</sub> de l'elbasvir de 54 % et 45 %, respectivement, et a réduit l'ASC et la C <sub>max</sub> 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 de CYP3A4. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de l'elbasvir/grazoprévir.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet <sup>3</sup>	Commentaire clinique
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 d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de glécaprévir/pibrentasvir.
Inhibiteur du NS5A/Inhibiteur de la polymérase NS5B : Lédipasvir/sofosbuvir	↑ ténofovir	L'administration concomitante de lédirasvir/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 <sub>max</sub> et ↑ 163 % de la C <sub>min</sub> ), comparativement à l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administré seul. Aucune adaptation posologique d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de lédirasvir/sofosbuvir n'est requise. Les effets indésirables associés au ténofovir DF doivent être surveillés chez les patients recevant des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil avec de lédirasvir/sofosbuvir.
Inhibiteur de la polymérase NS5B/Inhibiteur du NS5A : Sofosbuvir/velpatasvir	↑ ténofovir ↓ velpatasvir	L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil a entraîné une augmentation de l'ASC, de la C <sub>max</sub> et de la C <sub>min</sub> du ténofovir de 81 %, 77 % et 121 %, respectivement, comparativement à éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administré seul, et une diminution de l'ASC, de la C <sub>max</sub> et de la C <sub>min</sub> du velpatasvir de 53 %, 47 % et 57 %, respectivement, comparativement au sofosbuvir/velpatasvir administré seul. L'administration concomitante d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de sofosbuvir/velpatasvir n'est pas recommandée.
Inhibiteur de la polymérase NS5B/Inhibiteur du NS5A/NS3/Inhibiteur du 4A : Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir	↑ ténofovir <sup>5</sup> ↓ velpatasvir <sup>5</sup> ↓ voxilaprèvir <sup>5</sup>	Il a été démontré que l'administration d'éfavirenz en concomitance avec un régime posologique contre le VHC contenant du velpatasvir réduisait l'exposition au velpatasvir. L'exposition au ténofovir devrait augmenter et l'exposition au velpatasvir et au voxilaprèvir devrait diminuer avec l'administration d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF en concomitance avec du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir. L'administration concomitante de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir avec du du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir n'est pas recommandée.
Inhibiteur de la polymérase NS5B Sofosbuvir	↑ ténofovir	L'administration concomitante de sofosbuvir et d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil a entraîné une augmentation de la C <sub>max</sub> du ténofovir de 25 %, comparativement à l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administré seul. La coadministration du sofosbuvir n'a pas modifié l'ASC et la C <sub>min</sub> du ténofovir.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet <sup>3</sup>	Commentaire clinique
		Aucune adaptation posologique des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de sofosbuvir n'est requise.
Inhibiteur de la protéase : Siméprévir	↓ siméprévir <sup>1</sup> ↔ éfavirenz <sup>1</sup>	L'utilisation concomitante du siméprévir et de l'éfavirenz a entraîné une diminution significative des concentrations plasmatiques du siméprévir (ASC ↓ 71 %, C <sub>max</sub> ↓ 51 %, C <sub>min</sub> ↓ 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 des comprimés d'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	↑ ou ↓ concentration de warfarine	L'éfavirenz peut entraîner une élévation ou une baisse des concentrations plasmatiques et des effets. Il est conseillé de surveiller le RIN.
Acénocoumarol	↑ ou ↓ concentration d'acénocoumarol	
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 les comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir 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'éfavirenz; on devrait surveiller à intervalles réguliers les concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant.
Antidépresseurs : Bupropione	↓ concentration de bupropione	On pense que les effets de l'éfavirenz 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'éfavirenz.
Sertraline	↓ concentration de sertraline	Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose de sertraline afin d'obtenir l'effet clinique souhaité. Lors 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'éfavirenz.
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 du posaconazole et

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet <sup>3</sup>	Commentaire clinique
		d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir 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 ténofovir 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	Il faut envisager d'autres options que les antibiotiques macrolides en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.  Signification clinique inconnue. Chez des volontaires non infectés, 46 % ont manifesté une éruption cutanée au cours du traitement par l'éfavirenz et la clarithromycine. Aucune adaptation posologique des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir 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'éfavirenz et de tous les macrolides.
Antipaludique : Artéméter/luméfantrine <sup>4</sup>	↓ artéméter ↓ dihydroartémisinine  ↓ luméfantrine	Il faut envisager d'autres options que l'artéméter/luméfantrine en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT.  La coadministration d'éfavirenz avec de l'artéméter/luméfantrine a entraîné une diminution des expositions à l'artéméter, à la dihydroartémisinine (le métabolite actif de l'artéméter) et à la luméfantrine. L'exposition à l'éfavirenz n'a pas été affectée de manière importante. Étant donné qu'une diminution des concentrations d'artéméter, de dihydroartémisinine ou de luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique, la prudence est recommandée quand des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et d'artéméter/ luméfantrine sont coadministrés.
Antipaludique: Atovaquone/Proguanil	↓ atovaquone ↓ proguanil	La coadministration d'éfavirenz 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'éfavirenz est recommandée lorsqu'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est administré en association avec la rifampine chez le patient adulte pesant 50 kg ou plus.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet <sup>3</sup>	Commentaire clinique
<p>Inhibiteur des canaux calciques : Diltiazem</p> <p>Autres (p. ex., félodipine, nifédipine, vérapamil)</p>	<p>↓ diltiazem ↓ désacétyldiltiazem ↓ N-mono desméthyle diltiazem</p> <p>↓ inhibiteur des canaux calciques</p>	<p>Les concentrations du diltiazem diminuent de façon marquée lors de l'administration concomitante d'éfavirenz. Les concentrations de l'éfavirenz ont diminué de façon moindre (voir les tableaux 9 et 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'éfavirenz. Consulter la monographie de produit du diltiazem pour déterminer les adaptations posologiques appropriées.</p> <p>Aucune donnée n'est disponible concernant les interactions possibles entre l'éfavirenz 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).</p>
<p>Immunosuppresseurs : Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus</p>	<p>↓ concentration de cyclosporine, de tacrolimus, de sirolimus</p>	<p>Lorsqu'un immunosuppresseur métabolisé par le CYP3A4 est administré avec l'éfavirenz, 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'éfavirenz. Aucune interaction pharmacocinétique significative d'un point de vue clinique n'a été observée lors de l'administration concomitante de l'emtricitabine/ténofovir DF et du tacrolimus. Il peut s'avérer nécessaire de procéder à des ajustements de doses de l'immunosuppresseur lorsqu'il est utilisé en même temps que des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. 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 éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.</p>
<p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Atorvastatine Pravastatine Simvastatine</p>	<p>↓ concentration de l'atorvastatine ↓ concentration du pravastatine ↓ concentration de simvastatine</p>	<p>Abaissement des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine, de la pravastatine et de la simvastatine avec l'administration d'éfavirenz. Il faut lire la monographie de produit complète de l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase afin de pouvoir établir une posologie personnalisée.</p>
<p>Contraceptif hormonal :</p> <p>Oral: Éthinylestradiol/ Norgestimate</p>	<p>↓ métabolites actif du norgestimate</p> <p>↓ étonogestrel</p>	<p>Il est conseillé d'utiliser une méthode fiable de contraception de type barrière en plus des contraceptifs hormonaux.</p> <p>L'éfavirenz n'avait aucun effet sur la concentration d'éthinylestradiol, 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'éthinylestradiol/norgestimate sur la concentration</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet <sup>3</sup>	Commentaire clinique
Implant: Étonogestrel		plasmatisque de l'Éfavirenz.  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'Éfavirenz.
Analgésique narcotique : Méthadone	↓ concentration de méthadone	L'administration concomitante de l'Éfavirenz 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 8-11.

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

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

4. Non commercialisé au Canada

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

### Éfavirenz :

On a montré, *in vivo*, que l'Éfavirenz 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'Éfavirenz inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 dans l'intervalle des concentrations plasmatiques observées de l'Éfavirenz. L'administration concomitante d'Éfavirenz 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'Éfavirenz, abaissant ainsi sa concentration plasmatique.

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

Des études d'interactions médicamenteuses ont été effectuées avec l'Éfavirenz 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'Éfavirenz 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'éfavirenz. Les effets d'une co-administration d'éfavirenz sur la C<sub>max</sub> et l'ASC sont présentés dans le tableau 8 (effets d'autres médicaments sur l'éfavirenz) et le tableau 9 (effet de l'éfavirenz sur d'autres médicaments) (voir CONTRE-INDICATIONS).

On n'a mené aucune étude portant particulièrement sur les interactions médicamenteuses de l'éfavirenz et des INTI, mises à part celles portant sur la lamivudine, la zidovudine et le ténofovir DF. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'éfavirenz et du ténofovir n'était pas affectée lorsque l'éfavirenz et le ténofovir DF 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'éfavirenz. 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'éfavirenz en présence du médicament coadministré**

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré	Posologie de l'éfavirenz	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz <sup>1</sup>		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Atazanavir <sup>4</sup>	400 mg dose quotidienne x 20 jours	600 mg dose quotidienne, du 7 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> jour	--	↔	↔	S.O.
Indinavir	800 mg, toutes les 8 h x 14 jours	200 mg x 14 jours	11	↔	↔	↔
Lédirasvir/Sofosbuvir	90/400 mg dose quotidienne x 10 jours	600 mg dose quotidienne x 10 jours	15	↔	↔	↔
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/100 mg dose quotidienne	600 mg dose quotidienne	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 <sup>3</sup>	↔	↓ 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 <sup>2</sup>	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	↔	↔	↔

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré	Posologie de l'Éfavirenz	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'Éfavirenz <sup>1</sup>		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
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 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	10	↔	↑ 16	↑ 22
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 <sup>e</sup> au 7 <sup>e</sup> jour	300 mg pendant 7 jours	—	↓ 14 <sup>5</sup>	↔ <sup>5</sup>	S.O.
	400 mg po toutes les 12 h, du 2 <sup>e</sup> au 7 <sup>e</sup> jour	300 mg pendant 7 jours	—	↔ <sup>5</sup>	↑ 17 <sup>5</sup>	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	600 mg, pendant	14	↓ 12	↔	↓ 12

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré	Posologie de l'Éfavirenz	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'Éfavirenz <sup>1</sup>		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
	jours x 4 jours	15 jours				

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

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

3. Capsule gélatineuse molle

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

5. Relatif à l'administration d'Éfavirenz 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'Éfavirenz**

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré	Posologie de l'Éfavirenz	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré <sup>1</sup>			
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Atazanavir	400 mg tous les jours avec un repas léger du 1 <sup>er</sup> au 20 <sup>e</sup> jour	600 mg tous les jours avec un repas léger du 7 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> jour	27	↓ 59	↓ 74	↓ 93	
	400 mg par jour, du 1 <sup>er</sup> au 6 <sup>e</sup> jour, puis 300 mg par jour, du 7 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> jour	13	↑ 14 <sup>3</sup>	↑ 39 <sup>3</sup>	↑ 48 <sup>3</sup>	
	300 mg par jour avec ritonavir 100 mg par jour, du 1 <sup>er</sup> au 10 <sup>e</sup> jour (l'après-midi), puis 400 mg par jour en association avec 100 mg de ritonavir par jour du 11 <sup>e</sup> au 24 <sup>e</sup> jour (l'après-midi) (en même temps que l'Éfavirenz)	600 mg par jour, du 11 <sup>e</sup> au 24 <sup>e</sup> 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	↔ <sup>4</sup>	↓ 33 <sup>4</sup>	↓ 39 <sup>4</sup>
				Après la dose de l'après-midi	↔ <sup>4</sup>	↓ 37 <sup>4</sup>	↓ 52 <sup>4</sup>
	Après la dose du soir			↓ 29 <sup>4</sup>	↓ 46 <sup>4</sup>	↓ 57 <sup>4</sup>	
Indinavir/ Ritonavir	800 mg d'indinavir + 100 mg de ritonavir, toutes les 12 h, du 1 <sup>er</sup> au 29 <sup>e</sup> jour	600 mg, du 15 <sup>e</sup> au 29 <sup>e</sup> jour		↓ 17 <sup>5</sup>	↓ 25 <sup>5</sup>	↓ 50 <sup>5</sup>	
Lédipasvir/ Sofosbuvir	90/400 mg dose quotidienne x 10 jours	600 mg dose quotidienne x 10 jours	15	↓ 34	↓ 34	↓ 34	
Lédipasvir				↔	↔	S.O.	
Sofosbuvir				↔	↔	↔	
Sofosbuvir	400/100 mg dose quotidienne	600 mg dose quotidienne	14	↑ 38	↔	S.O.	
GS-331007 <sup>10</sup>				↔	↔	↔	
Velpatasvir				↓ 47	↓ 53	↓ 57	
Sofosbuvir	400 mg dose quotidienne x 10 jours	600 mg dose quotidienne x	16	↓ 19	↔	S.O.	
GS-331007 <sup>10</sup>				↓ 23	↔	S.O.	

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré	Posologie de l'Éfavirenz 10 jours	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré <sup>1</sup>		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg (capsule*), toutes les 12 h, pendant 9 jours	600 mg x 9 jours	11, 7 <sup>6</sup>	↔ <sup>7</sup>	↓ 19 <sup>7</sup>	↓ 39 <sup>7</sup>
	600/150 mg (comprimé*) toutes les 12 h pendant 10 jours en association avec de l'Éfavirenz comparativement à 400/100 mg seul toutes les 12 h	600 mg x 9 jours	23	↑ 36	↑ 36	↑ 32
Raltégravir	400 mg, en une seule dose	600 mg	9	↓ 36	↓ 36	↓ 21
Nelfinavir Métabolite AG-1402	750 mg toutes les 8 h x 7 jours	600 mg x 7 jours	10	↑ 21 ↓ 40	↑ 20 ↓ 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			↔	↔	↑ 24
Saquinavir SGC <sup>9</sup>	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
Ténofovir DF	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 Métabolite 14-OH	500 mg, toutes les 12 h, pendant 7 jours	400 mg x 7 jours	11	↓ 26	↓ 39	↓ 53
				↑ 49	↑ 34	↑ 26
Artéméther*	80/480 mg, 2 fois par jour, pendant 3 jours avant et durant la coadministration avec l'Éfavirenz	600 mg x 26 jours	12	↓ 21	↓ 51	S.O.
Dihydroartémisi-nine (métabolite actif de l'artéméther)*				↓ 38	↓ 46	S.O.
Luméfantine*				↔	↓ 21	S.O.
Azithromycine	600 mg single 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 <sup>2</sup>	↓ 38 ↓ 74 <sup>2</sup>	↓ 45 S.O.
Carbamazépine Métabolite d'époxyde	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
				↔	↔	↓ 13
Bupropione	150 mg en une seule	600 mg x	13	↓ 34	↓ 55	S.O.

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré dose (libération prolongée)	Posologie de l'Éfavirenz 14 jours	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré <sup>1</sup>		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Hydroxybupropione				↑ 50	↔	S.O.
Paroxétine	20 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg x 14 jours	16	↔	↔	↔
Contraceptif oral : Éthinylestradiol/ Norgestimate Éthinylestradiol 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 Hydro- itraconazole	200 mg, toutes les 12 h, pendant 28 jours	600 mg, pendant 14 jours	18	↓ 37 ↓ 35	↓ 39 ↓ 37	↓ 44 ↓ 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 12 h, du 2 <sup>e</sup> au 7 <sup>e</sup> jour	300 mg pendant 7 jours	—	↓ 36 <sup>8</sup>	↓ 55 <sup>8</sup>	S.O.
	400 mg po toutes les 12 h, du 2 <sup>e</sup> au 7 <sup>e</sup> jour	300 mg pendant 7 jours	—	↑ 23 <sup>8</sup>	↔ <sup>8</sup>	S.O.
Lorazépam	2 mg, en une seule dose	600 mg, pendant 10 jours	12	↑ 16	↔	S.O.
Diltiazem Désacétyl diltiazem N-monodesméthyl 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.
Atorvastatin 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	40 mg tous les jours x 4 jours	600 mg x 15 jours	14	↓ 72 ↓ 68	↓ 68 ↓ 60	↓ 45 S.O.

Médicament co-administré (métabolites)	Posologie du médicament co-administré	Posologie de l'Éfavirenz	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré <sup>1</sup>		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>

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 éfavirenz. La C<sub>min</sub> géométrique de l'indinavir (0,33 mg/L), administré en association avec le ritonavir et l'éfavirenz, était plus élevée que la C<sub>min</sub> 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'éfavirenz, 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'éfavirenz ont été généralement comparables à celles observées chez des volontaires non infectés.

6. Désignation des groupes parallèles; N pour éfavirenz + 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'éfavirenz.

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 ténofovir DF :

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'emtricitabine et du ténofovir n'était pas affectée lorsque l'emtricitabine et le ténofovir DF 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 l'emtricitabine et le ténofovir et d'autres médicaments est faible.

L'élimination de l'emtricitabine et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Aucune interaction médicament-médicament causée par la compétition pour l'excrétion par voie rénale n'a été observée. Comme l'élimination de l'emtricitabine et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale, la co-administration des comprimés 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 l'emtricitabine, 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.

Les comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré avec de l'adéfovir dipivoxil.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre

l'emtricitabine et le famciclovir, l'indinavir, la zidovudine, la stavudine et le ténofovir DF. De plus, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre le ténofovir DF et l'abacavir, la ribavirine, l'éfavirenz, l'emtricitabine, 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 co-administration 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 co-administré<sup>1,2</sup>**

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

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

4. Monographie de Reyataz

**Tableau 11. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence de ténofovir<sup>1,2</sup>**

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré <sup>3</sup> (IC de 90 %)		
			$C_{max}$	ASC	$C_{min}$
Atazanavir <sup>4</sup>	400 une fois par jour x 14 jours	34	↓ 21 (↓ 27 à ↓ 14)	↓ 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 <sup>5</sup> (↓ 42 à ↓ 3)	↓ 23 <sup>5</sup> (↓ 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	↔	↔	↔

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré <sup>3</sup> (IC de 90 %)		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
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 <sup>6</sup>			↓ 23	↔	S.O.

1. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
2. Les patients ont reçu 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour.
3. Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Aucune différence = ↔
4. Monographie de Reyataz
5. Chez les patients infectés par le VIH, l'ajout de ténofovir DF à de l'atazanavir (300 mg) et du ritonavir (100 mg) a donné des valeurs d'aire sous la courbe (ASC) et de C<sub>min</sub> 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 co-administration du ténofovir DF 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 ténofovir DF sur la pharmacocinétique de la didanosine. L'administration concomitante de ténofovir DF et de comprimés tamponnés de didanosine ou de comprimés avec un enrobage gastrorésistant augmente de façon significative la C<sub>max</sub> et l'ASC de la didanosine. Lorsque des comprimés de 250 mg avec un enrobage gastrorésistant de didanosine ont été administrés avec du ténofovir DF, l'exposition systémique de la didanosine a été semblable à celle observée avec les comprimés de 400 mg à enrobage gastrorésistant 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 ténofovir DF 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 gastrorésistant 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 co-administrée avec d'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 (pour de plus amples renseignements sur les recommandations concernant l'ajustement de l'administration de didanosine en comprimés avec un enrobage gastrorésistant, voir le tableau 8). **La co-administration de l'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine à enrobage gastrorésistant 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 ténofovir DF et de la didanosine en même temps devrait être suivi de près pour déceler 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 ténofovir DF<sup>1,2</sup>**

Dose de didanosine (mg)/Mode d'administration <sup>4</sup>	Mode d'administration du ténofovir DF <sup>2,4</sup>	N	% de variation (IC de 90 %) par rapport à la didanosine 400 mg seul, à jeun <sup>3</sup>	
			C <sub>max</sub>	ASC
<b>Comprimés tamponnés</b>				
400 une fois par jour <sup>5</sup> x 7 jours	À jeun une heure après la didanosine	14	↑ 28 (↑ 11 à ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 à ↑ 59)
<b>Capsules à enveloppe gastrorésistante</b>				
400 une fois, à jeun	Pendant un repas, deux heures après la didanosine	26	↑ 48 (↑ 25 à ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 à ↑ 67)
400 une fois, pendant un repas	En même temps que la didanosine	26	↑ 64 (↑ 41 à ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 à ↑ 79)
250 une fois, à jeun	Pendant un repas, deux heures après la didanosine	28	↓ 10 (↓ 22 à ↑ 3)	↔
250 une fois, à jeun	En même temps que la didanosine	28	↔	↑ 14 (0 à ↑ 31)
250 une fois, pendant un repas	En même temps que la didanosine	28	↓ 29 (↓ 39 à ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 à ↑ 2)

1. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
2. Les patients ont reçu 300 mg de ténofovir DF 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 des comprimés d'émfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil avec les aliments n'ont pas été établies. On a noté une augmentation de la concentration de l'émfavirenz et du ténofovir suite à l'administration avec des aliments lors d'études sur les composants individuels des comprimés d'émfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets des aliments sur l'absorption orale). Des augmentations de concentration d'émfavirenz peuvent mener à une augmentation de la fréquence des événements indésirables.

### **Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales**

Les interactions des comprimés d'émfavirenz/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'émfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS). La coadministration d'INNTI, y compris l'émfavirenz, avec le millepertuis abaissera de façon substantielle les concentrations d'INNTI. Cette baisse peut entraîner des concentrations sous-optimales d'émfavirenz et ainsi altérer la réponse virologique et causer une résistance à l'émfavirenz ou aux agents de la classe des INNTI.

### **Interactions médicament-essai en laboratoire**

Les interactions des comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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 l'éfavirenz. 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 de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir est d'un comprimé (comprenant 600 mg d'éfavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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**

Les comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil 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. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir doit être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques légers, du fait que l'éfavirenz 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 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'éfavirenz. La dialyse élimine à la fois l'emtricitabine et le ténofovir DF (veuillez consulter les informations présentées ci-dessous). Toutefois, étant donné que l'éfavirenz 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'éfavirenz.

#### **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 d'emtricitabine. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus. Les traitements d'hémodialyse éliminent environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures qui commence moins de 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine (débit sanguin de 400 mL/min et débit de 600 mL/min de dialysat). Toutefois, un seul traitement n'affecte pas de manière importante la C<sub>max</sub> ou l'ASC de l'emtricitabine. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

#### **Ténofovir DF :**

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses de ténofovir DF supérieures à la dose thérapeutique de 300 mg. Au cours d'une étude, 600 mg de ténofovir DF 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 ténofovir DF, 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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$  de

l'ADN humain ne sont pas inhibées par l'éfavirenz.

### **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 polymérase  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\epsilon$  de l'ADN des mammifères et de la polymérase  $\gamma$  de l'ADN mitochondrial.

### **Ténofovir DF :**

Le ténofovir DF est un analogue du diester phosphonate nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le ténofovir DF 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 polymérase  $\alpha$  et  $\beta$  de l'ADN des mammifères et de la polymérase  $\gamma$  de l'ADN mitochondrial.

### **Pharmacodynamie**

#### **Activité antivirale *in vitro* :**

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

***Éfavirenz*** : La concentration inhibitrice de 90-95 % ( $CI_{90-95}$ ) de l'éfavirenz, 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 l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur des cellules mononucléées de sang périphérique. Les valeurs de  $CI_{50}$  (concentration inhibitrice à 50 %) de l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 mcM (0,0003 et 0,158 mcg/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  $CI_{50}$  étaient comprises entre 0,007 et 0,075 mcM) et présentait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de  $CI_{50}$  étaient comprises entre 0,007 et 1,5 mcM).

***Ténofovir DF*** : 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  $CI_{50}$  du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 mcM. 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 mcM) et présentait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de  $CI_{50}$  étaient comprises entre 1,6 mcM et 4,9 mcM).

### **Électrophysiologie cardiaque :**

**Éfavirenz :** L'effet de l'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz 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 fumarate de ténofovir disoproxil (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'éfavirenz 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 mcM et 5,6 mcM respectivement, et l'ASC a été de 184 mcM/h. L'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz. On a montré que l'éfavirenz induit les enzymes du cytochrome P450 et, par le fait même, son propre métabolisme.

On a montré, *in vivo*, que l'éfavirenz 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'éfavirenz inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 avec une constante  $K_i$  dont les valeurs 8,5 à 17 mcM se situent dans l'intervalle des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. Dans les études *in vitro*, l'éfavirenz n'a pas inhibé l'isoenzyme CYP2E1 et n'a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 (constante  $K_i$  allant de 82 à 160 mcM) qu'à des

concentrations bien supérieures à celles observées en clinique. L'administration concomitante d'éfavirenz et de médicaments métabolisés principalement par les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 peut entraîner une modification des concentrations plasmatiques du médicament co-administré. On croit que les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 augmentent la clairance de l'éfavirenz, abaissant ainsi sa concentration plasmatique.

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

### **Ténofovir DF :**

Après l'administration par voie orale du ténofovir DF, 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 mcg/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 ténofovir DF, la demi-vie d'élimination terminale du ténofovir est d'environ 17 heures.

### **Effet des aliments sur l'absorption par voie orale**

Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été évalué en présence d'aliments. La prise de comprimés d'éfavirenz avec un repas riche en matière grasse conduit à une augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  de l'éfavirenz de 28 % et 79 %, respectivement, comparativement à la prise de comprimé à jeun. Comparé à une administration à jeun, la prise de ténofovir DF et d'emtricitabine 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 l'emtricitabine.

### **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'éfavirenz 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. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir n'est pas recommandé pour une administration pédiatrique. La pharmacocinétique de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir n'a pas été entièrement étudiée chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

**Groupes ethniques :**

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

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

**Ténofovir DF :** 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 ténofovir DF.

**Sexe :** La pharmacocinétique de l'éfavirenz, de l'emtricitabine 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'éfavirenz à doses multiples (600 mg par jour), la  $C_{max}$  moyenne et l'ASC moyenne de l'éfavirenz chez des insuffisants hépatiques légers (Classe A de Child-Pugh, n=6) étaient de  $20,3 \pm 15,5$  mcM (moyenne  $\pm$  écart type) et de  $351 \pm 336,9$  mcM•h (moyenne  $\pm$  écart type) respectivement, comparativement à celles des témoins (n=6;  $C_{max}=28,4 \pm 27,35$  mcM,  $ASC=506 \pm 581$  mcM•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'éfavirenz. La pharmacocinétique du ténofovir après l'administration d'une dose unique de 300 mg de ténofovir DF 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 l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, il n'a pas été démontré que l'emtricitabine est métabolisée de manière importante par les enzymes du foie, ce qui fait qu'une insuffisance hépatique aura probablement un impact limité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire et pancréatique).

**Insuffisance rénale :** Aucune étude n'a porté sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, puisque moins de 1 % de l'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans l'urine, les conséquences de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'éfavirenz devraient être minimales. La pharmacocinétique de l'emtricitabine 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 l'emtricitabine et du ténofovir ont été augmentées chez les patients qui présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min. Étant donné que Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 entre 15 et 30 °C dans un contenant étanche. Protéger de la lumière.

- 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.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir est offert en comprimés. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 600 mg d'efavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir. Les comprimés sont en forme de capsule, sont recouverts d'une pellicule de couleur rose et portent les inscriptions « CL 81 » sur une face, et l'autre face est lisse. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (gel de silice) et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

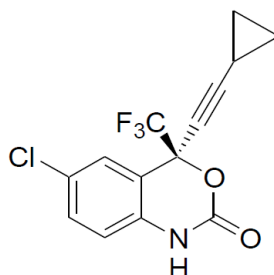
Les comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil contiennent une association en doses fixes d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. L'éfavirenz est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil 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. Le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine sont des composants des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil .

Les comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil sont conçus pour une administration orale. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 600 mg d'éfavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, cellulose d'hydroxypropyle, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, 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, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

### Éfavirenz

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	éfavirenz (USAN)
Nom chimique :	(S)-6-chloro-4-(cyclopropyléthynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluorométhyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one.
Formule moléculaire :	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>
Masse moléculaire :	315,68 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Nom propre : La forme polymorphique I d'émfavirenz est une poudre cristalline blanche à légèrement rosée.

Nom chimique : Il est presque insoluble dans l'eau (< 10 mcg/mL). Le pKa est de 10,2. Le coefficient de partage (log P) est de 5,4.

## **Emtricitabine**

### **Substance pharmaceutique**

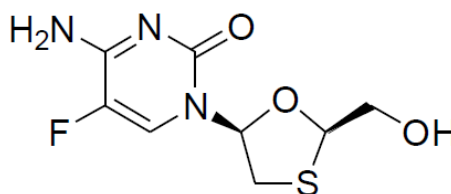
Nom propre : emtricitabine (USAN)

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

Formule moléculaire : C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Masse moléculaire : 247,24 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Nom propre : L'emtricitabine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Nom chimique : La solubilité est d'environ 112 mg/mL dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de partage (log P) est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

## **Ténofovir DF :**

### **Substance pharmaceutique**

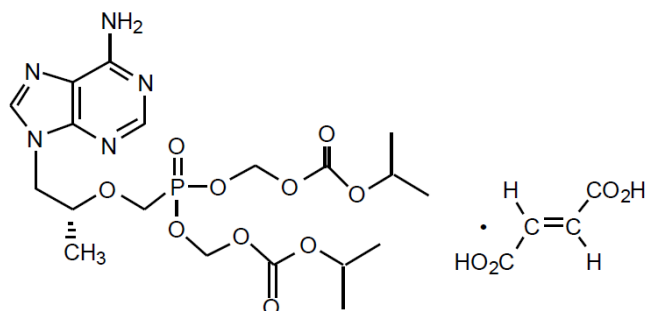
Nom propre : fumarate de ténofovir disoproxil (USAN)

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

Formule moléculaire :  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$

Masse moléculaire : 635.52 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Nom propre : Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Nom chimique : La solubilité est d'environ 112 mg/mL dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de partage (log P) est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspect démographiques de l'étude et organisation de l'essai

#### Description des études cliniques

Pour obtenir des renseignements au sujet d'études d'innocuité et d'efficacité sur l'éfavirenz, l'emtricitabine ou le Ténofovir DF 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 éfavirenz, emtricitabine et ténofovir DF par rapport à l'association en doses fixes de lamivudine et zidovudine (Combivir<sup>MD</sup>) administrée deux fois par jour et l'éfavirenz 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 administré une fois par jour, éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF 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/mm<sup>3</sup> (de 2 à 1 191) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 de 5,01 log<sub>10</sub> copies/mL (de 3,56 à 6,54). Les patients ont été stratifiés selon la numération lymphocytaire CD4 initiale (< ou ≥ 200 cellules/mm<sup>3</sup>); 41 % présentaient une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/mm<sup>3</sup> et 51 % des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL.

**Tableau 13. Étude 934 Éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF comparé à éfavirenz + 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  <b>Groupe 1:</b> emtricitabine+ ténofovir DF+ éfavirenz <b>Groupe 2:</b> lamivudine/ zidovudine + éfavirenz	<b>Groupe 1<sup>1</sup> :</b> 600 mg d'éfavirenz (une fois par jour), 200 mg d'emtricitabine (une fois par jour) et 300 mg de ténofovir DF (une fois par jour), par voie orale  <b>Groupe 2:</b> 600 mg d'éfavirenz (une fois par jour) et Combivir (lamivudine/	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%

		zidovudine) 150/300 mg, deux fois par jour. Administration par voie orale. 144 semaines			
--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup>Entre les semaines 96 et 144 de l'étude, les patients répartis aléatoirement à l'emtricitabine + ténofovir DF ont reçu une association d'emtricitabine/ténofovir DF en doses fixes (Truvada) avec l'éfavirenz au lieu de l'emtricitabine + ténofovir DF avec l'éfavirenz.

### 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 des comprimés d'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 des comprimés 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 : Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comparé 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	<b>Groupe 1 :</b> Comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour. 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 randomized)	Moyenne d'âge : 43 ans (22 à 73)	Hommes : 88% Femmes: 12%
		<b>Groupe 2 :</b> Schéma initial standard (SIS)* 2 INTI + INNTI ou IP (+/- ritonavir). Administration par voie orale. 48 semaines			

\*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 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<sup>+</sup> médiane de 516 cellules/mm<sup>3</sup> 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 des comprimés d'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, emtricitabine et ténofovir DF

#### Étude 934 : éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF comparé à éfavirenz + lamivudine/zidovudine

Les résultats du traitement sur 48 et 144 semaines pour les patients qui n'avaient pas de résistance à l'éfavirenz 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 <sup>1</sup>	
	FTC+TDF + EFV (N=244)	3TC/AZT + EFV (N=243)	FTC+TDF + EFV (N=227)	3TC/AZT+ EFV + (N=229)
Répondeur <sup>2</sup>	84%	73%	71%	58%
Échec virologique <sup>3</sup>	2%	4%	3%	6%
Rebond	1%	3%	2%	5%
Jamais supprimé	0%	0%	0%	0%
Changement de traitement antirétroviral	1%	1%	1%	1%
Décès	<1%	1%	1%	1%
Interrompu en raison d'effets indésirables	4%	9%	5%	12%
Abandon pour d'autres motifs <sup>4</sup>	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, éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF se sont révélés statistiquement supérieurs à la lamivudine/zidovudine en association avec l'éfavirenz 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/mm<sup>3</sup>), entre le groupe éfavirenz +emtricitabine + ténofovir DF et le groupe éfavirenz + 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 éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF et éfavirenz + 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/mm<sup>3</sup>), entre le groupe éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF et le groupe éfavirenz + 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/mm<sup>3</sup> pour le groupe éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF et de 158 cellules/mm<sup>3</sup> pour le groupe éfavirenz + lamivudine/zidovudine (p=0,002) à la semaine 48 (312 et 271 cellules/mm<sup>3</sup>, 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 : Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comparé 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 <sup>a</sup>	89% (87%)	88% (85%)
Échec virologique <sup>b</sup>	1% (2%)	1% (4%)
Décès	0%	0%
Traitement interrompu en raison d'effets indésirables	5%	1%
Traitement interrompu pour d'autres raisons <sup>c</sup>	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/mm<sup>3</sup> dans le groupe éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de 9 cellules/mm<sup>3</sup> 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'éfavirenz/200 mg d'emtricitabine/300 mg de ténofovir DF) et l'administration concomitante des formes posologiques individuelles, le comprimé de 600 mg de éfavirenz, la capsule de 200 mg d'emtricitabine et le comprimé de 300 mg de ténofovir DF, administrés à jeun, par l'évaluation du C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir. La biodisponibilité d'un comprimé de l'association en doses fixes contenant 600 mg d'éfavirenz/200 mg d'emtricitabine/300 mg de ténofovir DF 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'éfavirenz (GS-US-177-0105) – à jeun**

Éfavirenz (600 mg) provenant des valeurs mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Traitement Test B <sup>2</sup>	Traitement de Référence A <sup>1</sup>	% Rapport des moyennes géométriques <sup>5</sup>	Intervalle de confiance de 90 % <sup>5</sup>
AUC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	52098,79 53366,2 (22,2)	54570,04 56352,5 (22,9)	95,47	(90,69, 100,51)
AUC <sub>1</sub> (ng•h/mL)	139109,1 146074,9 (33,1)	145097,8 155518,6 (34,6)	95,87	(89,63, 102,55)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2179,16 2264,3 (26,8)	2205,86 2308,6 (30,3)	98,79	(92,28, 105,76)
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,50 (2,00-8,00)	3,50 (1,50-5,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		

1. Traitement A = administration concomitante d'un comprimé de 600 mg d'éfavirenz, d'une capsule de 200 mg d'emtricitabine et d'un comprimé de 300 mg de ténofovir DF à des sujets à jeun.

2. Traitement B = comprimé combiné de 600 mg d'éfavirenz/200 mg d'emtricitabine/300 mg de ténofovir DF 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'emtricitabine (GS-US-177-0105) – à jeun**

<b>Emtricitabine (200 mg) provenant des valeurs mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique</b>				
<b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Traitement Test B<sup>2</sup></b>	<b>Traitement de Référence A<sup>1</sup></b>	<b>% Rapport des moyennes géométriques<sup>5</sup></b>	<b>Intervalle de confiance de 90 %<sup>5</sup></b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	10523,83 10682,6 (18,1)	10740,78 10874,4 (14,9)	97,98	94,90-101,16
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	10694,43 10854,9 (17,9)	10916,98 11054,3 (14,9)	97,96	94,86-101,16
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2066,48 2130,6 (25,3)	2325,96 2384,4 (20,4)	88,84	84,02-93,94
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,50 (1,00-5,00)	1,50 (0,77-2,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		

1. Traitement A = administration concomitante d'un comprimé de 600 mg d'éfavirenz, d'une capsule de 200 mg d'emtricitabine et d'un comprimé de 300 mg de ténofovir DF à des sujets à jeun.

2. Traitement B = comprimé combiné de 600 mg d'éfavirenz/200 mg d'emtricitabine/300 mg de ténofovir DF 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**

<b>Ténofovir (300 mg) provenant des valeurs mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique</b>				
<b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Traitement Test B<sup>2</sup></b>	<b>Traitement de Référence A<sup>1</sup></b>	<b>% Rapport des moyennes géométriques<sup>5</sup></b>	<b>Intervalle de confiance de 90 %<sup>5</sup></b>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	1845,03 1948,8 (32,9)	1858,15 1969,0 (32,8)	99,29	91,02-108,32
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	2218,24 2314,0 (29,2)	2208,41 2319,4 (30,3)	100,45	93,22-108,23
C <sub>max</sub> (ng/mL)	307,25 325,1 (34,2)	335,93 352,9 (29,6)	91,46	84,64-98,83
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,00 (0,50-3,50)	0,75 (0,50-2,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	18,9 (20,8)	17,8 (22,6)		

1. Traitement A = administration concomitante d'un comprimé de 600 mg d'éfavirenz, d'une capsule de 200 mg d'emtricitabine et d'un comprimé de 300 mg de ténofovir DF à des sujets à jeun.

2. Traitement B = comprimé combiné de 600 mg d'éfavirenz/200 mg d'emtricitabine/300 mg de ténofovir DF 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.

## TABLEAUX RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude de bioéquivalence croisée, à double insu, randomisée, à dose unique, deux périodes sur les comprimés à dose fixe de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir (comprimés d'émfavirenz, d'émtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) 600 mg/200 mg/300 mg de (Sandoz Canada Inc.) et les comprimés à dose fixe d'ATRIPLA® (comprimés d'émfavirenz, d'émtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) 600 mg/200 mg/300 mg (Bristol-Myers Squibb et Gilead Sciences Canada LLC) a été menée auprès d'adultes, hommes asiatiques, sains et à jeun. Trente-deux (32) sujets ont terminé l'étude. Les données pharmacocinétiques de 30 sujets traités par Efavirenz et de 32 sujets traités par Emtricitabine et Ténofovir sont présentées dans les tableaux suivants.

<b>Efavirenz</b> (1 x 600 mg/200 mg/300 mg comprimés d'émfavirenz, d'émtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>0-72</sub> (ng*hr/mL)	45910,5 47652,8 (24,6)	46045,4 48332,2 (31,2)	99,7	91,7 – 108,4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2083,1 2132,6 (19,7)	2095,8 2180,7 (29,8)	99,4	91,8 – 107,7
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,50 (1,0 – 5,0)	4,5 (1,25 – 5,50)		

\* Comprimés de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir (émfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) 600 mg/200 mg/300 mg par Sandoz Canada Inc.

† Comprimés d'Atripla® (émfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) 600 mg / 200 mg / 300 mg, par Bristol-Myers Squibb et Gilead Sciences, LLC, achetés au Canada

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %) seulement

Note : l'ASC<sub>1</sub> et le T<sub>1/2</sub> n'ont pas été reportés; ces paramètres n'ont pas pu être estimés avec précision en raison de la longue demi-vie d'émfavirenz et de la conception de l'étude

<b>Emtricitabine</b> (1 x 600 mg/200 mg/300 mg comprimés d'émfavirenz, d'émtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>0-t</sub> (ng*hr/mL)	10578.5 10768.7 (19.0)	11121.6 11344.4 (19.9)	95,1	91,0 – 99,4
ASC <sub>1</sub> (ng*hr/mL)	11068,6 11252,8 (18,3)	11604,1 11814,0 (19,0)	95,4	91,4 – 99,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2153,9 2196,1 (20,4)	2180,6 2231,6 (21,9)	98,8	93,1 – 104,8
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,7 (1,0 – 3,0)	1,5 (0,7 – 2,5)		
T <sub>1/2</sub> <sup>é</sup> (h)	4,7 (28,6)	4,7 (25,4)		

\* Comprimés de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir (émfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) 600 mg/200 mg/300 mg par Sandoz Canada Inc.

† Comprimés d’Atripla® (éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) 600 mg / 200 mg / 300 mg, par Bristol-Myers Squibb et Gilead Sciences, LLC, achetés au Canada

§ Exprimé en tant que médian (intervalle) seulement

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

<b>Tenofovir</b> (1 x 600 mg/200 mg/300 mg comprimés d’efavirenz, d’emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>0-t</sub> (ng*hr/mL)	2074,8 2138,7 (25,1)	2157,1 2235,3 (28,0)	96,2	90,3 – 102,5
ASC <sub>I</sub> (ng*hr/mL)	2282,5 2343,1 (23,6)	2381,2 2455,8 (26,3)	95,9	90,4 – 101,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	283,1 293,9 (28,3)	293,4 303,3 (26,1)	96,5	90,0 – 103,4
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,3 (0,7 – 2,5)	1,0 (0,7 – 2,2)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	18,4 (16,2)	19,1 (20,3)		

\* Comprimés de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir (éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) 600 mg/200 mg/300 mg par Sandoz Canada Inc.

† Comprimés d’Atripla® (éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) 600 mg / 200 mg / 300 mg, par Bristol-Myers Squibb et Gilead Sciences, LLC, achetés au Canada

§ Exprimé en tant que médian (intervalle) seulement

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)

#### Éfavirenz :

L’efavirenz est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (TI) du virus de l’immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). L’efavirenz est principalement un inhibiteur non-compétitif de la TI du VIH-1. La TI du HIV-2 et les polymérases cellulaires  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$  de l’ADN humain ne sont pas inhibées par l’efavirenz.

#### 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  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\epsilon$  de l’ADN des mammifères et de la polymérase  $\gamma$  de l’ADN mitochondrial.

### **Ténofovir DF :**

Le ténofovir DF est un analogue du diester phosphonate nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le ténofovir DF 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  $\alpha$  et  $\beta$  de l'ADN des mammifères et de la polymérase  $\gamma$  de l'ADN mitochondrial.

### **Activité antivirale**

#### **L'émtricitabine, l'émtricitabine et le ténofovir DF :**

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

#### **Éfavirenz :**

La signification clinique de la sensibilité *in vitro* du VIH-1 à l'émtricitabine n'a pas été établie. L'activité antivirale *in vitro* de l'émtricitabine 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'émtricitabine inhibant à 90-95 % (CI<sub>90-95</sub>) la réplication de souches de type sauvage adaptées en laboratoire et d'isolats cliniques exposés en culture était de 1,7 à  $\leq 25$  nM. L'émtricitabine 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) (delavirdine et nevirapine), 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'émtricitabine 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 l'émtricitabine 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 CI<sub>50</sub> de l'émtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 mcM (0,0003 et 0,158 mcg/mL). Des effets additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant l'émtricitabine à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz et névirapine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. L'émtricitabine présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (les valeurs de CI<sub>50</sub> étaient comprises entre 0,007 et 0,075 mcM) et présentait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de CI<sub>50</sub> étaient comprises

entre 0,007 et 1,5 mcM).

### **Ténofovir DF :**

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  $CI_{50}$  du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 mcM. 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, éfavirenz et névirapine) et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. Le ténofovir présentait une activité antivirale *in vitro* contre les variantes A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (les valeurs de  $CI_{50}$  étaient comprises entre 0,5 et 2,2 mcM).

### **Résistance**

#### **L'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir DF :**

Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite à l'association d'emtricitabine 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, l'emtricitabine, 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 emtricitabine + ténofovir DF 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'éfavirenz, principalement la mutation K103N, était la forme de résistance la plus fréquente. La résistance à l'éfavirenz est survenue chez 13/19 (68 %) des patients analysés (13/244, 5 % de l'ensemble des patients) dans le groupe emtricitabine + ténofovir DF 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 l'emtricitabine 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 emtricitabine + ténofovir DF 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 éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil sont limitées. Un des 3 sujets qui ont présenté un échec virologique en prenant éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ont développé une résistance confirmée, notamment la mutation K103N associée à la résistance à l'éfavirenz 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 ténofovir DF 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 ténofovir DF 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'éfavirenz (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'éfavirenz en association avec l'indinavir ou avec la zidovudine et la lamivudine. Des isolats cliniques ayant une sensibilité réduite *in vitro* à l'éfavirenz 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 ( $\geq 90$  %). En moyenne, la perte en sensibilité ( $CI_{90}$ ) à l'éfavirenz 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'éfavirenz (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'éfavirenz. La signification clinique des changements phénotypiques et génotypiques associés au traitement par l'éfavirenz 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 l'emtricitabine était associée à une mutation du gène de la transcriptase inverse du VIH au niveau du codon 184, qui se traduit par la substitution de la méthionine par la valine ou l'isoleucine, des acides aminés (M184V/I).

**Ténofovir DF :**

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 ténofovir DF :**

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 d'emtricitabine et de ténofovir ont également été observées dans certains isolats de VIH-1 chez des patients en échec de leur traitement au ténofovir en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, et soit l'abacavir ou la didanosine. Par conséquent, une résistance croisée parmi ces médicaments 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'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz. Une résistance croisée relative à l'éfavirenz 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'éfavirenz et la névirapine). Les isolats identifiés chez les patients ayant reçu de nombreux traitements comportant la substitution d'acides aminés M184V/I, dans le cadre d'autres substitutions associées aux INNTI, peuvent garder une sensibilité au ténofovir. Les isolats de VIH-1 comprenant la mutation K65R et sélectionnés *in vivo* par l'abacavir, la didanosine, le ténofovir et la zalcitabine présentaient une sensibilité réduite à l'inhibition par l'emtricitabine. Les virus hébergeant des mutations conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ou à la didanosine (L74V) sont demeurés sensibles à l'emtricitabine. Les isolats de VIH-1 comprenant la mutation K103N

associée à la résistance aux INNTI étaient sensibles à l'emtricitabine.

### **Ténofovir DF :**

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 l'emtricitabine 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 ténofovir DF a entraîné une sensibilité réduite à l'abacavir, la didanosine, l'emtricitabine 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 l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir DF.

### **Carcinogénèse**

#### **Éfavirenz :**

On a effectué des études sur le pouvoir carcinogène de l'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz était prévisible, car l'éfavirenz 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'éfavirenz n'est pas



génétoxic; 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'éfavirenz ont été égales ou supérieures à celles observées chez les souris femelles.

#### **Emtricitabine :**

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

#### **Ténofovir DF :**

Des études de cancérogénicité buccale à long terme ont été réalisées sur des rats et des souris qui recevaient de ténofovir DF. 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'éfavirenz 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'éfavirenz 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.

##### **Ténofovir DF :**

Le ténofovir DF 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 mutagenicité 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 ténofovir DF 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'éfavirenz (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'éfavirenz tout au long de la gestation (du 20<sup>e</sup> au 150<sup>e</sup> jour postcoïtal), lesquelles ont entraîné des concentrations plasmatiques du médicament similaire à celles notées chez les humains recevant 600 mg/jour. On a observé une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale chez un fœtus, une microophtalmie chez un autre et enfin, une fente palatine chez un troisième.

Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus de rates ayant été traitées par l'éfavirenz; toutefois, on a noté une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une légère hausse de mortalité chez les rats 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 rats par rapport à celui des rats témoins et une légère augmentation du taux de mortalité des rats ont été observées lorsque des doses de 50 mg/kg ou plus d'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz 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'éfavirenz, 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'éfavirenz 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'éfavirenz traverse le placenta.

L'excrétion de l'éfavirenz dans le lait maternel a été démontrée chez le rat. Chez cet animal, la concentration d'éfavirenz 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 foetales n'a été constatée lors d'études sur la toxicité embryo-foetale de l'emtricitabine à des niveaux d'exposition (ASC) environ 60 fois plus élevés chez les souris et environ 120 fois plus élevés chez les lapins que chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

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

#### **Ténofovir DF :**

Le ténofovir DF 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 ténofovir DF 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.

## RÉFÉRENCES

1. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of infectious diseases* 2001 Feb 1;183(3):392-400.
2. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, Efavirenz, or Both After The Failure Of Nucleoside Treatment Of HIV Infection. *NEJM* 2001 Aug 9;345(6):398-407.
3. Katzenstein DA, Bosch RJ, Hellmann N, et al. Phenotypic susceptibility and virological outcome in nucleoside-experienced patients receiving three or four antiretroviral drugs. *AIDS* 2003 April 11;17(6)821-830.
4. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination Therapy with Efavirenz, Nelfinavir, and Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *NEJM* 1999 Dec 16;341(25)1874-1881.
5. Spector SA, Hsia K, Yong FH, et al. Patterns of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Infected Children. *JID* 2000;182(6) 1769-1773.
6. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS, Hwang F, Cundy KC, Rooney JF, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Sep;42 (9):2380-4.
7. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Oct;45 (10):2733-9.
8. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002 Jun 14;16 (9):1257-63.
9. Margot NA, Isaacson E, McGowan I, Cheng AK, Schooley RT, Miller MD. Genotypic and phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF. *AIDS* 2002 Jun 14;16 (9):1227-35.
10. Koutsavlis, AT., Toole, J. Bristol-Myers Squibb Canada and Gilead Sciences letter to physicians about clinical data: Important Information Pertaining to the Coadministration of Videx® and Viread. June 9, 2005.
11. Gallant, J.E., DeJesus, E., Arribas, J.R., Pozniak, A.L., Gazzard, B., Campo, R.E. et al.

Tenofovir DF, Emtricitabine and Efavirenz versus Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz for HIV. *New Engl. J. Med.* 2006 (354): 251-260.

12. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients. *AIDS* 2006 Dec 15; 43(5):535-540.
13. EMEA Public Statement, Efficacy and safety concerns regarding the co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread) and didanosine (ddI, Videx), 2005.  
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/6233105en.pdf>
14. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Iniguez D, Ruiz I. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* 2005; 10: 171-177.
15. DeJesus E, Young B, et al. Simplification of Antiretroviral Therapy to a Single Tablet Regimen Consisting of Efavirenz, Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Unmodified Antiretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:163-174.
16. Benaboud, S., et al. 2011. Concentrations of Tenofovir and Emtricitabine in Breast Milk of HIV-1 Infected Women in Abidjan, Côte d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55: 1315-1317.
17. Huang L, Parikh S, Rosenthal PJ, Lizak P, Marzan F, Dorsey G, Havlir D, Aweeka FT. Concomitant Efavirenz Reduces Pharmacokinetic Exposure to the Antimalarial Drug Artemether–Lumefantrine in Healthy Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 61:310–316.
18. Monographie de Produit, Atripla<sup>®</sup>, comprimés d'émfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, 600 mg/200 mg/300 mg, Gilead Sciences, LLC., Numéro de Contrôle : 235076. Date de Révision : 12 Février 2020.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **PrSandoz® Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir** Comprimés d'efavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir contient 3 médicaments, de l'efavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil; ténofovir DF, associés dans un comprimé. L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil sont des inhibiteurs analogues nucléotidiques/nuclosidiques de la transcriptase inverse (INTI) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'efavirenz est un inhibiteur analogue non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine sont des composants des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir est destiné aux patients âgés de 18 ans et plus. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 18 ans et chez les adultes de plus de 65 ans.

#### **Mode d'action :**

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir aide à bloquer la transcriptase inverse du VIH, un produit chimique (enzyme) dans votre corps dont le VIH a besoin pour se multiplier. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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).

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir peut également aider à augmenter le nombre de cellules T (appelées cellules CD4+).

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne guérit pas une

infection causée par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.**

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 prendre Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir :**

Discutez avec votre médecin afin de déterminer si Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir vous convient.

#### **Ne prenez pas Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir si:**

- vous prenez certains médicaments, énumérés plus loin sous la rubrique « Médicaments qui ne doivent pas être pris avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir » (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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ou à l'un de ses ingrédients. Les ingrédients médicinaux sont l'efavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir DF (voir la section « Ingrédients non médicinaux »).

#### **Ingrédients médicinaux importants :**

efavirenz  
emtricitabine  
fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF)

#### **Ingrédients non médicinaux importants:**

cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir

#### **Formes posologiques :**

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient les ingrédients actifs suivants : 600 mg d'efavirenz, 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, sont recouverts d'une pellicule de couleur rose et portent les inscriptions « CL 81 » sur une face, et l'autre face

est lisse. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (gel de silice) et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- L'emtricitabine et le ténofovir DF, deux des composants de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, 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 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.
  - 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. N'arrêtez pas de prendre Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir sans avoir obtenu l'avis de votre médecin. Si vous arrêtez de prendre Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, votre médecin devra quand même évaluer votre état de santé et effectuer des analyses sanguines pour vérifier l'état de votre foie. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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, 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. Certains patients traités avec le ténofovir DF (un composant de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir) 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.

- Le ténofovir DF, un composant de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, 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 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir et pendant 12 semaines après avoir cessé de prendre Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir:** Des anomalies congénitales graves ont été notées chez des animaux et des femmes recevant de l'éfavirenz (un composant de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir) pendant la grossesse. On ignore si l'éfavirenz 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). Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. Si vous êtes enceinte ou tombez enceinte tout en prenant Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, votre médecin peut vous inscrire au registre des grossesses sous antirétroviraux. Le registre surveille l'évolution foetale 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 éfavirenz (un composant de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir). Certains patients ont eu des pensées suicidaires et d'autres se sont effectivement suicidés. Ces problèmes sont plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de maladie mentale. Si vous pensez avoir ces symptômes, vous devriez communiquer immédiatement avec votre médecin, qui décidera alors si vous devez continuer de prendre Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.
- 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir**

### (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF) 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. Le VIH peut être transmis à votre enfant par votre lait maternel. Tous les composants de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir (éfavirenz, emtricitabine et 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.

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

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

**Vous prenez d'autres médicaments :** Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'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 :** Votre glycémie (taux de glucose dans le sang) ou votre taux de gras (lipides) dans le sang peut augmenter avec la prise d'un traitement contre le VIH. Il se peut que votre médecin vous prescrive des analyses de sang.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.

**Médicaments qui ne peuvent pas être pris en même temps que Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir :**

- Propulsid<sup>MC</sup> (cisapride)\*, Versed<sup>MD</sup> (midazolam), Halcion<sup>MD</sup> (triazolam), médicaments à base de l'ergot de seigle (par exemple, Wigraine<sup>MD</sup> et Cafergot<sup>MD</sup>), Hismanal (astémizole)\*, Seldane<sup>MD</sup> (terfénadine)\*, Vascor<sup>MD</sup> (bépridil)\* ou Orap<sup>MD</sup> (pimozide). Ces médicaments, pris avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, peuvent causer des effets indésirables graves ou menaçants pour la vie.
- Zepatier<sup>MD</sup> (elbasvir/grazoprévir), car il pourrait y avoir une perte d'effet de Zepatier<sup>MD</sup>.
- Vfend<sup>MD</sup> (voriconazole), parce qu'il pourrait devenir inefficace ou augmenter le risque de subir des effets indésirables attribuables à Sandoz

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.

- **Ne prenez pas Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 :

- Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne doit pas être utilisé avec 3TC<sup>MD</sup>, Combivir<sup>MD</sup>, COMPLERA<sup>MD</sup>, DESCOVY<sup>MD</sup>, EMTRIVA, GENVOYA<sup>MD</sup>, Heptovir<sup>MD</sup>, HEPSERA<sup>MD</sup>, Kivexa<sup>MD</sup>, ODEFSEY<sup>MC</sup>, Triumeq<sup>MD</sup>, Trizivir<sup>MD</sup>, TRUVADA<sup>MD</sup>, STRIBILD<sup>MD</sup>, VEMLIDY<sup>MC</sup> ou VIREAD. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne doit pas non plus être utilisé en association avec SUSTIVA<sup>MD</sup> sauf si votre médecin décide qu'un ajustement posologique est nécessaire (p. ex., en association avec la rifampine).
- Ne prenez pas Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent affecter vos reins et si vous n'en avez pas discuté avec votre médecin. Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir ne doit pas être utilisé en même temps ou peu de temps après la prise de cidofovir, de ganciclovir, de vancomycine ou d'aminosides, car cela pourrait affecter vos reins.
- Reyataz<sup>MD</sup> (sulfate atazanavir), Fortovase<sup>MD</sup>\*, ou Invirase<sup>MD</sup> (saquinavir); **on doit remplacer ces médicaments par d'autres médicaments si on doit les prendre avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. Si votre médecin prescrit le Reyataz et Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, vous devrez peut-être faire l'objet d'un suivi plus étroit pour les effets indésirables.**
- Biaxin<sup>MD</sup> (clarithromycine). Biaxin pourrait interagir avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir et affecter l'activité électrique de votre cœur. **Biaxin doit être remplacé par un autre médicament lorsqu'il est pris avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.**
- Celsenti<sup>MD</sup> (maraviroc)
- Crixivan<sup>MD</sup> (indinavir), méthadone, Mycobutin<sup>MD</sup> (rifabutine), Zolof<sup>MD</sup> (sertraline), Wellbutrin<sup>MD</sup> SR, Wellbutrin<sup>MD</sup> XL ou Zyban<sup>MD</sup> (bupropione); **on peut devoir adapter la dose de ces médicaments en cas de prise concomitante avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.**
- Videx<sup>MD</sup> ou Videx EC<sup>MD</sup> (didanosine); ténofovir DF



(un composant de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine) 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir avec de la didanosine. De plus, il pourrait être nécessaire d'adapter la dose de la didanosine.

- Kaletra<sup>MD</sup> (lopinavir/ritonavir) ou HARVONI<sup>MD</sup> (lédipasvir/sofosbuvir) peut augmenter la quantité de ténofovir DF (un composant de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir) 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir avec le Kaletra ou Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir avec HARVONI. De plus, il pourrait être nécessaire de modifier la posologie du Kaletra.
- EPCLUSA<sup>MC</sup> (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI<sup>MC</sup> (sofosbuvir/velpatasvir/voxilprévir) ne doit pas être utilisé avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, car on s'attend à ce qu'il diminue la quantité de velpatasvir (un composant d'EPCLUSA et de VOSEVI) et de voxilprévir (un composant de VOSEVI) dans votre sang, ce qui pourrait réduire l'efficacité d'EPCLUSA ou de VOSEVI.
- L'administration concomitante de Maviret<sup>MD</sup> (glécaprévir/pibrentasvir) et de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir n'est pas recommandée.
- Les anticonvulsifs [par exemple, Dilantin<sup>MD</sup> (phénytoïne), Tegreto<sup>MD</sup> (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<sup>MD</sup> (itraconazole) et Posanol<sup>MD</sup> (posaconazole) par un autre médicament, si vous prenez Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.
- Les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol comme Lipitor<sup>MD</sup> (atorvastatine), Pravachol<sup>MD</sup> (pravastatine) et Zocor<sup>MD</sup> (simvastatine).
- Le Rifadin<sup>MD</sup> (rifampine) ou tout médicament contenant de la rifampine comme Rofact<sup>MD</sup> et Rifater<sup>MD</sup>.
- Les inhibiteurs des canaux calciques, tels que Cardizem<sup>MD</sup> ou Tiazac<sup>MD</sup> (diltiazem), Covera HS<sup>MD</sup>, Isoptin<sup>MD</sup> SR ou Tarka<sup>MD</sup> (vérapamil), et d'autres.
- Les immunosuppresseurs, tels que Neoral<sup>MD</sup> (cyclosporine), Advagraf<sup>MD</sup> ou Prograf<sup>MD</sup> (tacrolimus), Rapamune<sup>MD</sup> ou Torisel<sup>MD</sup> (sirolimus).
- Les agents antiviraux contre l'hépatite C, tel que Galexos<sup>MD</sup> (siméprévir).
- Les antipaludiques comme Coartem<sup>MD\*</sup> et Riamet<sup>MD\*</sup> (artéméther/luméfántrine). Ces médicaments pourraient interagir avec Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir et affecter votre cœur. Malarone<sup>MD</sup> (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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine. 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Prenez Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir et pourrait devenir plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous. Ne donnez Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir est d'un comprimé par jour par voie orale.
- Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir doit être

pris à jeun. La prise de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir au coucher permet de mieux tolérer ses effets indésirables.

**Surdose :**

Si vous croyez avoir pris trop de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, communiquez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes

**Dose oubliée :**

Il est important de n'omettre aucune dose. Si vous oubliez de prendre une dose de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, prenez-la dès que vous vous en souvenez le même jour. Ne prenez pas plus d'une dose de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir 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.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Les effets secondaires les plus fréquents d'efavirenz, emtricitabine et ténofovir DF sont les suivants :

- Symptômes touchant le système nerveux, tels que 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.

Une dépression grave, des pensées étranges ou un comportement agressif se sont manifestés chez un petit nombre de patients sous efavirenz (un composant de Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir). Certains patients ont eu des pensées suicidaires et d'autres se sont effectivement suicidés. Ces problèmes sont plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de maladie mentale. Si vous pensez avoir ces symptômes, vous devriez communiquer immédiatement avec votre médecin, qui décidera alors si vous devez continuer de prendre

Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir.

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.

<b>SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Effet : événements psychiatriques graves</b>			
	<b>Symptômes :</b>			
	Grave dépression		✓	
	Pensées suicidaires		✓	
	Pensées bizarres		✓	
	Comportement colérique		✓	

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu Fréquent	<b>Effet : événements psychiatriques graves</b> <b>Symptômes :</b>			
	Catatonie (incapacité à bouger ou à parler pendant un certain temps)			✓
Peu Fréquent	<b>Effet : éruption cutanée grave</b> <b>Symptômes :</b>			
	Cloques ou peau qui pèle			✓
	Cloques ou peau qui pèle sur la bouche, les lèvres et la gorge			✓
	Fièvre et état fébrile général			✓
Rare	<b>Effet : Acidose lactique</b> <b>Symptômes :</b>			
	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			✓
Rare	<b>Effet : Hépatotoxicité (graves troubles du foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (gras dans le foie)</b> <b>Symptômes:</b>			
	Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux)			✓
	Urine foncée			✓
	Décoloration des selles			✓
	Perte d'appétit pendant au moins plusieurs jours			✓

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Maux d'estomac (nausées)			✓
	Douleurs dans le bas-ventre			✓
Très Rare	<b>Effet : Poussées de l'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament</b> <b>Symptômes</b>			
	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			✓
Rare	<b>Effet : Troubles rénaux</b> <b>Symptômes :</b>			
	Miction 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir, 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 Sandoz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir).

D'autres effets secondaires ont été signalés chez les patients traités par l'efavirenz, l'emtricitabine ou le ténofovir DF. 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.

Boucherville, Québec, Canada  
J4B 1E6

ou par courriel à :  
medinfo@sandoz.com

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 18 Juin 2020

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés 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/medeffet-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

### Pour en savoir plus sur Sandoz

#### Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site du fabricant (<https://www.sandoz.ca/fr>), ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

ou par demande écrite à :  
110 de Lauzon