ANSM - Mis à jour le : 03/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TÉNOFOVIR DISOPROXIL TEVA 245 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ténofovir disoproxil (sous forme de phosphate)..... 245 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 100,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, ovale, de couleur bleu clair à bleu, de 16,6 mm de long et 8,9 mm de large, portant la mention « T » sur une face, l'autre face étant lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Infection par le VIH-1

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

Chez l'adulte, la démonstration du bénéfice apporté par le ténofovir disoproxil en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles le ténofovir disoproxil était ajouté au traitement stable de base existant (généralement, une trithérapie) chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (10 000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5 000 copies/ml).

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

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

Infection par le virus de l'hépatite B

TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubrique 5.1) ;

- un virus de l'hépatite B présentant une résistance prouvée à la lamivudine (voir rubriques 4.8 et 5.1) ;

- une maladie hépatique décompensée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA est indiqué pour le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Concernant la décision d'instaurer le traitement chez les patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

VIH-1 et hépatite B chronique

Adultes et adolescents âgés de 12 à 18 ans et pesant ? 35 kg :

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

La décision de traiter les patients pédiatriques (adolescents) doit être basée sur un examen approfondi des besoins individuels du patient et sur les recommandations thérapeutiques pédiatriques actuelles incluant la valeur des données histologiques initiales. Les bénéfices de la suppression virologique à long terme avec un traitement continu doivent être mesurés au regard du risque d'un traitement prolongé, incluant l'émergence de virus de l'hépatite B résistants et les incertitudes concernant l'impact à long terme de la toxicité osseuse et rénale (voir rubrique 4.4).

L'élévation des taux sériques d'ALAT doit être persistante pendant au moins 6 mois avant de traiter les patients pédiatriques ayant une maladie hépatique compensée due à une hépatite B chronique AgHBe positive ; et pendant au moins 12 mois avant de traiter les patients ayant une maladie AgHBe négative.

Durée du traitement chez les patients adultes et adolescents atteints d'hépatite B chronique

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

- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativation AgHBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs espacés d'au moins 3 à 6 mois) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Les taux sériques d'ALAT et

d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.

- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. Un arrêt du traitement pourra être également envisagé après qu'une suppression virologique stable est atteinte (c'est-à-dire pendant au moins 3 ans) à condition que les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB soient contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

Chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique décompensée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé.

Pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou de l'hépatite B chronique chez l'adulte chez qui la forme galénique solide n'est pas adaptée, il convient de vérifier si d'autres formes galéniques sont disponibles.

Population pédiatrique

Des doses réduites de ténofovir disoproxil sont utilisées pour traiter les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 ou les enfants atteints d'hépatite B chronique âgés de 2 à 12 ans. TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA n'étant disponible que sous la forme de comprimé pelliculé à 245 mg, son utilisation n'est pas adaptée pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 2 à 12 ans. Il convient de vérifier si d'autres formes galéniques sont disponibles.

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

Dose oubliée

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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

Adultes

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les patients adultes qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine 50 ml/min) et les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en

cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale, le ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé de réduire la dose quotidienne chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse. TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA est uniquement disponible en comprimés pelliculés de 245 mg. Il convient de vérifier si d'autres formes galéniques sont disponibles.

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

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

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

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

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

Une adaptation posologique appropriée ne peut être appliquée en raison de l'absence d'alternative en matière de dosage. Par conséquent, l'utilisation du médicament dans ce groupe de patients n'est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n'est disponible, il est possible de prolonger les intervalles de prise des comprimés comme suit :

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

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

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

* Généralement, une administration hebdomadaire sur la base de 3 séances d'hémodialyse par semaine d'environ 4 heures chacune, ou après 12 heures d'hémodialyse cumulées.

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

Population pédiatrique

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

Insuffisance hépatique

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

Si le ténofovir disoproxil est arrêté chez des patients atteints d'hépatite B chronique avec ou sans co-infection par le VIH, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout

signe d’exacerbation de l’hépatite (voir rubrique 4.4).

Mode d’administration

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

Pour les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés, les comprimés de ténofovir disoproxil peuvent exceptionnellement être administrés après avoir délité le comprimé dans au moins 100 ml d’eau, de jus d’orange ou de jus de raisin et en le buvant immédiatement.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

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

Hépatite B

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

Co-administration d’autres médicaments

- TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doit pas être co-administré avec d’autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide.
- TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doit pas être co-administré avec l’adéfovir dipivoxil.
- La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n’est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Trithérapie comportant des analogues nucléosidiques/analogues nucléotidiques

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

Effets rénaux et osseux dans la population adulte

Effets rénaux

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

Surveillance rénale

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l’initiation du traitement par le ténofovir disoproxil et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de

facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Prise en charge de la fonction rénale

Si le taux de phosphate sérique est 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min chez tout patient adulte recevant du ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par le ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée chez les patients adultes présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par le ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Co-administration et risque de toxicité rénale

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

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

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

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

Insuffisance rénale

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

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

On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Par conséquent, le ténofovir disoproxil devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) et les patients nécessitant une hémodialyse, l'utilisation du ténofovir

disoproxil n’est pas recommandée. Si aucune alternative de traitement n’est disponible, l’intervalle entre les administrations doit être adapté et la fonction rénale étroitement surveillée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effets osseux

Des anomalies osseuses telles que l’ostéomalacie pouvant se manifester par des douleurs osseuses persistantes ou qui s’aggravent et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures, peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale induite par le ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées avec le ténofovir disoproxil dans des études cliniques contrôlées et randomisées sur des durées allant jusqu’à 144 semaines chez des patients infectés par le VIH ou le VHB (voir rubriques 4.8 et 5.1). Ces diminutions de la DMO se sont généralement améliorées après l’arrêt du traitement.Dans d’autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d’un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Globalement, compte tenu des anomalies osseuses associées au ténofovir disoproxil et des limites des données à long terme sur l’impact du ténofovir disoproxil sur l’état osseux et le risque de fractures, il convient d’envisager d’autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d’ostéoporose ou avec des antécédents de fractures osseuses.

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

Effets rénaux et osseux dans la population pédiatrique

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

Effets rénaux

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

Surveillance rénale

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

Prise en charge de la fonction rénale

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

Co-administration et risque de toxicité rénale

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

Insuffisance rénale

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

être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement.

Effets osseux

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

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

Maladie hépatique

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

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

Exacerbations de l'hépatite

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

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

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

Co-infection par l'hépatite C ou D : aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité du ténofovir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

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

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

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

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

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

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du traitement antirétroviral combiné (TARC), une réaction inflammatoire à des agents pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut survenir et provoquer des conditions cliniques graves ou une aggravation des symptômes. En règle générale, de telles réactions ont été observées durant les premières semaines ou premiers mois suivant la mise en place du TARC. La rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou focales et la pneumonie à Pneumocystis jirovecii sont quelques exemples pertinents. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être institué si nécessaire. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont

également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

Ostéonécrose

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

Chez la personne âgée

Le ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration du ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Excipients

Lactose

TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 245 mg, comprimé pelliculé contient du lactose monohydraté.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Des interactions entre le ténofovir et les médicaments métabolisés par le CYP450 ne sont pas attendues, compte tenu des résultats des études *in vitro* ainsi que des données disponibles concernant le mode d'élimination du ténofovir.

Utilisation concomitante non recommandée

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

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

Didanosine

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

Médicaments éliminés par voie rénale

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

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

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

Autres interactions

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

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

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

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}	Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir/ritonavir. Ténofovir : ASC : ? 22 % C_{min} : ? 37 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
INTIs		

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}	Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil
Didanosine	La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine. .	La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'augmentation de l'exposition systémique à la didanosine peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}	Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil
Adéfovir dipivoxil	ASC : ? C_{max} : ?	Le ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.4).
Entécavir	ASC : ? C_{max} : ?	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du ténofovir disoproxil avec entécavir.
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C		

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}	Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ? 96 % C_{max} : ? 68 % C_{min} : ? 118 % Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 42 % Atazanavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 63 % Ritonavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 45 % Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ? 47 % C_{min} : ? 47 %	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Sofosbuvir : ASC : ? 27 % C_{max} : ? 37 % GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Darunavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ritonavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 48 % Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 50 % C_{max} : ? 64 % C_{min} : ? 59 %	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ? 34 % C_{max} : ? 34 % C_{min} : ? 34 % Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 98 % C_{max} : ? 79 % C_{min} : ? 163 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Rilpivirine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 40 % C_{max} : ? C_{min} : ? 91 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Lédipasvir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Dolutégravir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 65 % C_{max} : ? 61 % C_{min} : ? 115 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 42 % Velpatasvir : ASC : ? 142 % C_{max} : ? 55 % C_{min} : ? 301 % Atazanavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 39 % Ritonavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 29 % Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ? 55 % C_{min} : ? 39 %	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? 28 % C_{max} : ? 38 % GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Velpatasvir : ASC : ? C_{max} : ? 24 % C_{min} : ? Darunavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ritonavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 39 % C_{max} : ? 55 % C_{min} : ? 52 %	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? 29 % C_{max} : ? 41 % GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Velpatasvir : ASC : ? C_{max} : ? 30 % C_{min} : ? 63 % Lopinavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ritonavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ? 42 % C_{min} : ?	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Velpatasvir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Raltegravir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 21 % Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 40 % C_{max} : ? 46 % C_{min} : ? 70 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? 38 % GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Velpatasvir : ASC : ? 53 % C_{max} : ? 47 % C_{min} : ? 57 % Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 81 % C_{max} : ? 77 % C_{min} : ? 121 %	L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir avec des associations de traitement contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Velpatasvir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Rilpivirine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 40 % C_{max} : ? 44 % C_{min} : ? 84 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil**
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprévir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)[3] + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? 30 % C_{min} : NA GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} :? C_{min} : NA Velpatasvir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Voxilaprévir : ASC : ? 143 % C_{max} :? 72 % C_{min} : ? 300 % Darunavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 34 % Ritonavir : ASC : ? 45 % C_{max} : ? 60 % C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 39 % C_{max} : ? 48 % C_{min} : ? 47 %	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprévir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}	Recommandation concernant la co-administration avec 245 mg de ténofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? 19 % GS-331007[2] : ASC : ? C_{max} : ? 23 % Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ? 25 % C_{min} : ?	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

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

2 Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

3 Étude menée avec 100 mg de voxilaprévir supplémentaires afin d'obtenir des expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC.

Etudes menées avec d'autres médicaments

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Dans la littérature, il a été montré que l'exposition au ténofovir disoproxil pendant le troisième trimestre de la grossesse réduisait le risque de transmission du VHB de la mère au nourrisson si

le ténofovir disoproxil était administré aux mères, en plus de l'immunoglobuline de l'hépatite B et du vaccin contre l'hépatite B chez les nourrissons.

Dans trois études cliniques contrôlées, un total de 327 femmes enceintes présentant une infection chronique au VHB ont reçu du ténofovir disoproxil (245 mg) une fois par jour à partir des semaines 28 à 32 de gestation jusqu'à 1 à 2 mois postpartum ; les femmes et leurs nourrissons ont été suivis jusqu'à 12 mois après l'accouchement. Aucun signal de sécurité n'est ressorti de ces données.

Allaitement

De manière générale, si un nouveau-né est pris en charge de façon adéquate pour la prévention de l'hépatite B à la naissance, une mère infectée par l'hépatite B peut allaiter son nourrisson.

Le ténofovir est excrété dans le lait maternel en très faible quantité et l'exposition des nourrissons via le lait maternel est considérée comme négligeable. Bien que les données à long terme soient limitées, aucuns effets indésirables n'ont été rapportés chez les nourrissons allaités, et les mères infectées par le VHB utilisant le ténofovir disoproxil peuvent allaiter.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

VIH-1 et hépatite B : de rares cas d'effets indésirables de type atteinte rénale, insuffisance rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA (voir rubrique 4.4).

VIH-1 : des effets indésirables associés au traitement par le ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux sont attendus chez environ un tiers des patients traités. Ces effets indésirables sont généralement des troubles gastro-intestinaux légers à modérés. Environ 1 % des patients adultes traités par le ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

Études cliniques sur l’hépatite B : l’évaluation de la tolérance issue des données d’études cliniques sur le VHB est principalement basée sur l’expérience acquise au cours de deux études comparatives contrôlées en double aveugle réalisées chez 641 patients adultes atteints d’hépatite B chronique et d’une maladie hépatique compensée recevant pendant 48 semaines un traitement par 245 mg de ténofovir disoproxil par jour (n = 426) ou par 10 mg d’adéfovir dipivoxil par jour (n = 215). Les effets indésirables observés lors de la poursuite du traitement pendant 384 semaines étaient en conformité avec le profil de sécurité d’emploi du ténofovir disoproxil. Après une baisse initiale d’environ -4,9 ml/min (selon l’équation de Cockroft-Gault) ou -3,9 ml/min/1,73 m^2 (selon l’équation *modification of diet in renal disease* [MDRD]) au bout des 4 premières semaines de traitement, la baisse annuelle de la fonction rénale rapportée chez les patients traités par le ténofovir disoproxil après l’initiation du traitement a été de -1,41 ml/min par an (selon l’équation de Cockroft-Gault) et de -0,74 ml/min/1,73 m^2 par an (selon l’équation MDRD).

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

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

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

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

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

Les effets indésirables susceptibles d'être liés (au moins possiblement) au traitement sont présentés ci-dessous en fréquence par classe / organe. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100, 1/10), peu fréquents (? 1/1 000, 1/100) ou rares (? 1/10 000, 1/1 000).

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

Fréquence	Ténofovir disoproxil
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très fréquent :	hypophosphatémie[1]
Peu fréquent :	hypokaliémie[1]
Rare :	acidose lactique
Affections du système nerveux :	
Très fréquent :	vertiges
Fréquent :	céphalées
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent :	douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent :	pancréatite
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent :	augmentation des transaminases
Rare :	stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent :	rash
Rare :	angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent :	diminution de la densité minérale osseuse[3]
Peu fréquent :	rhabdomyolyse[1], faiblesse musculaire[1]
Rare :	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)[1,2], myopathie[1]
Affections du rein et des voies urinaires :	
Peu fréquent :	élévation de la créatinine, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi)
Rare :	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aigüe)[2], diabète insipide néphrogénique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	

Très fréquent :	asthénie
Fréquent :	fatigue

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

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

3 La fréquence de cet effet indésirable a été estimée d'après les données de sécurité issues de différentes études cliniques menées avec le ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VHB. Voir également les rubriques 4.4 et 5.1.

Description de certains effets indésirables particuliers

VIH-1 et hépatite B :

Insuffisance rénale

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

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil seul ou en association avec d'autres antirétroviraux. Les patients présentant des facteurs de prédisposition tels que les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée ou les patients recevant un traitement concomitant connu pour induire une acidose lactique ont un risque accru de présenter une acidose lactique sévère au cours d'un traitement par ténofovir disoproxil, y compris avec des issues fatales.

VIH– 1 :

Paramètres métaboliques

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

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

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

Hépatite B :

Exacerbations de l'hépatite en cours de traitement

Lors des études chez les patients naïfs de traitement par un nucléoside, des élévations d'ALAT sous traitement > 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial ont été notées chez 2,6 % des patients traités par le ténofovir disoproxil. Les élévations d'ALAT sont

apparues avec un délai médian de survenue de 8 semaines, se sont résolues lors de la poursuite du traitement et, dans la majorité des cas, ont été associées à une réduction ? 2 $\log_{10}$ copies/ml de la charge virale précédant l'élévation d'ALAT ou coïncidant avec elle. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

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

Population pédiatrique

VIH-1

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

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

Dans l'étude GS-US-104-0352, 8 sur 89 des patients pédiatriques (9,0 %) exposés au ténofovir disoproxil (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 331 semaines) ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé étaient comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m^2. Parmi eux, 3 patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé qui s'est améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil.

Hépatite B chronique

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0115) réalisée chez 106 patients adolescents (âgés de 12 à 18 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par ténofovir disoproxil 245 mg (n = 52) ou un placebo (n = 54) pendant 72 semaines et sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0144) réalisée chez 89 patients (âgés de 2 à 12 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par ténofovir disoproxil (n = 60) ou un placebo (n = 29) pendant 48 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux qui ont été observés dans les études cliniques menées sur le ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubriques 4.8, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*, et 5.1).

Des baisses de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans infectés par le VHB. Les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Personnes âgées

Le ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration du ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes

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

Prise en charge

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le phosphate de ténofovir disoproxil est le sel (phosphate) de la prodrogue ténofovir disoproxil. Le ténofovir disoproxil est absorbé et converti en ténofovir, la substance active, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide). Le ténofovir est ensuite transformé en un métabolite actif, le ténofovir diphosphate, un strict terminateur de chaîne, par des enzymes cellulaires exprimées de manière constitutive. Le ténofovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) activées et de 50 heures dans les CMSP non activées. Le ténofovir diphosphate inhibe la transcriptase inverse du VIH-1 et la polymérase du VHB par liaison compétitive directe avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et après incorporation dans l'ADN au niveau de la terminaison de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des polymérases cellulaires ?, ? et ?. Le ténofovir s'est également avéré sans effet sur la synthèse de l'ADN mitochondrial ou sur la production d'acide lactique lors des tests *in vitro*, pour des concentrations allant jusqu'à 300 ?mol/l.

Données relatives au VIH

Activité antivirale in vitro *vis-à-vis du VIH :* la concentration de ténofovir nécessaire pour produire une inhibition de 50 % (CE_{50}) des souches sauvages de laboratoire du $VIH\text{-}1_{IIIB}$ est comprise entre 1 et 6 ?mol/l dans les lignées cellulaires lymphoïdes et s'élève à 1,1 ?mol/l vis-à-vis des isolats primaires du VIH-1 de sous-type B dans les CMSP. Le ténofovir est également actif vis-à-vis des VIH-1 des sous-types A, C, D, E, F, G et O, vis-à-vis du VIH_{BaL} dans les monocytes/macrophages primaires. Le ténofovir montre également une activité *in vitro* vis-à-vis du VIH-2, avec une CE_{50} de 4,9 ?mol/l dans les cellules MT-4.

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

Des études cliniques menées chez des patients prétraités ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir disoproxil 245 mg vis-à-vis des souches de VIH-1 présentant une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques. Les résultats indiquent que les patients dont le VIH exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse ont présenté une réponse réduite au traitement par ténofovir disoproxil 245 mg.

Efficacité et sécurité clinique

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

Dans l'étude GS-99-907, 550 patients adultes prétraités ont reçu soit un placebo soit le ténofovir disoproxil 245 mg pendant 24 semaines. A l'initiation du traitement, le taux de CD4 moyen était de 427 cellules/mm^3, la charge virale moyenne de 3,4 $\log_{10}$ copies/ml (78 % des patients avaient une charge virale 5 000 copies/ml) et la durée moyenne du traitement antirétroviral antérieur de 5,4 ans.

L'analyse génotypique d'isolats de VIH obtenus à l'initiation du traitement chez 253 patients a révélé que 94 % des patients présentaient des mutations de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 58 % présentaient des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéases et 48 % des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne pondérée en fonction du temps de la charge virale par rapport à la charge virale à l'initiation du traitement (DAVG24) était respectivement de -0,03 $\log_{10}$ copies/ml et -0,61 $\log_{10}$ copies/ml dans le groupe placebo et dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg (p 0,0001). On a constaté une différence statistiquement significative en faveur du groupe ténofovir disoproxil 245 mg en terme de variation moyenne pondérée en fonction du temps à la semaine 24 ($DAVG_{24}$) par rapport à l'initiation du traitement, du taux de CD4 (+13 cellules/mm^3 dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg contre -11 cellules/mm^3 dans le groupe placebo, p = 0,0008). La réponse antivirale au ténofovir disoproxil a été durable sur une période de 48 semaines (la $DAVG_{48}$ a été de -0,57 $\log_{10}$ copies/ml, la proportion de patients avec un ARN du VIH-1 inférieur à 400 ou 50 copies/ml était respectivement de 41 % et 18 %). Huit, soit 2 % des patients traités par le ténofovir disoproxil 245 mg ont développé la mutation K65R au cours des 48 premières semaines.

L'étude GS-99-903, conduite sur 144 semaines, en double aveugle, et contrôlée, a évalué l'efficacité et la tolérance du ténofovir disoproxil 245 mg *versus* la stavudine chacun en

association avec la lamivudine et l'éfavirenz chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Le nombre initial moyen de CD4 était de 279 cellules/mm^3, le taux plasmatique initial moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,91 log_{10} copies/ml, 19 % des patients avaient une infection par le VIH-1 symptomatique et 18 % présentaient un SIDA. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux initial d'ARN du VIH-1 et du nombre initial de CD4. Quarante-trois pour cent des patients avaient une charge virale initiale > 100 000 copies/ml et 39 % avaient des nombres de CD4 200 cellules/ml.

L'analyse en intention de traiter (pour laquelle les données manquantes et changements de traitement antirétroviral (ART) étaient comptés comme des échecs) a montré que la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml à 48 semaines de traitement était respectivement de 80 % et 76 %, dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg comparé à 84 % et 80 % dans le bras stavudine. A 144 semaines, la proportion de patients avec une charge virale VIH-1 inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml était respectivement de 71 % et 68 % dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg comparé à 64 % et 63 % dans le bras stavudine.

La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 et du nombre de CD4 à 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales a été comparable dans les deux groupes de traitement (-3,09 et -3,09 log_{10} copies/ml ; +169 et 167 cellules/mm^3 respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg et stavudine). Ces variations moyennes par rapport aux valeurs initiales sont restées similaires à 144 semaines dans les 2 groupes de traitement (-3,07 et -3,03 log_{10} copies/ml ; +263 et +283 cellules/mm^3 respectivement dans les groupes ténofovir disoproxil 245 mg et stavudine). Une réponse homogène au traitement par le ténofovir disoproxil 245 mg a été observée, quels que soient le taux initial d'ARN du VIH-1 et le nombre initial de CD4.

La mutation K65R est survenue chez un pourcentage légèrement supérieur de patients dans le groupe ténofovir disoproxil par rapport au groupe témoin actif (2,7 % contre 0,7 %). La résistance à l'éfavirenz ou à la lamivudine a dans tous les cas soit précédé le développement de la mutation K65R, soit été concomitante au développement de cette mutation. Huit patients ont présenté la mutation K65R dans le groupe ténofovir disoproxil 245 mg, 7 pendant les 48 premières semaines de l'essai et le dernier à la semaine 96. Aucune mutation K65R supplémentaire ne s'est développée jusqu'à 144 semaines. Une mutation du génome viral K70E a été rapportée chez un patient inclus dans le groupe ténofovir disoproxil. Les analyses aussi bien génotypiques que phénotypiques n'ont mis en évidence aucun autre mode de résistance au ténofovir.

Données relatives au VHB

Activité antivirale in vitro *vis-à-vis du VHB :* l'activité antivirale *in vitro* du ténofovir vis-à-vis du VHB a été évaluée dans la lignée cellulaire HepG2 2.2.15. Les valeurs de la CE_{50} du ténofovir ont été comprises entre 0,14 et 1,5 ?mol/l, avec des valeurs de la CC_{50} (concentration amenant une cytotoxicité de 50 %) > 100 ?mol/l.

Résistance : aucune mutation du VHB associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée (voir : Efficacité et sécurité cliniques). Lors des tests sur cellules, des souches de VHB exprimant les mutations rtV173L, rtL180M et rtM204I/V associées à une résistance à la lamivudine et la telbivudine ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,7 à 3,4 fois celle du virus de type sauvage.

Des souches de VHB exprimant les mutations rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V et rtM250V associées à une résistance à l'entécavir ont montré une sensibilité au ténofovir de 0,6 à 6,9 fois celle du virus de type sauvage. Des souches de VHB exprimant les mutations rtA181V et rtN236T associées à une résistance à l'adéfovir ont montré une sensibilité au ténofovir de 2,9 à 10 fois celle du virus de type sauvage. Les virus porteurs de la mutation rtA181T sont restés sensibles au ténofovir avec des valeurs de la CE_{50} correspondant à 1,5 fois celle du virus de

type sauvage.

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

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

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

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

	Etude 174-0102 (AgHBe négatifs)		**Etude 174-0103 (AgHBe positifs)**	
Paramètre	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adéfovir dipivoxil 10 mg n = 125	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adéfovir dipivoxil 10 mg n = 90
Réponse complète (%)[a]	71*	49	67*	12
Histologie				
Réponse histologique (%)[b]	72	69	74	68

Réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial[c] (log_{10} copies/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
ADN du VHB (%) 400 copies/ml (69 UI/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) ALAT normalisée[d]	76	77	68*	54
Sérologie (%) Négativation AgHBe/ séroconversion HBe	n/a	n/a	22/21	18/18
Négativation AgHBs/ séroconversion HBs	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

a Réponse complète définie comme un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml et une amélioration du score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell d'au moins 2 points sans détérioration du score de fibrose de Knodell.

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

c La réduction médiane du taux d'ADN du VHB par rapport au taux initial reflète uniquement la différence entre le taux initial d'ADN du VHB et la limite de détection (LDD) du test.

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

n/a = non applicable.

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

La réponse au traitement par ténofovir disoproxil a été comparable chez les patients prétraités par un nucléoside (n = 51) et les patients naïfs de traitement par un nucléoside (n = 375) ainsi que chez les patients présentant initialement un taux d'ALAT normal (n = 21) et anormal (n = 405) lorsque les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 ont été combinées. Sur les 51 patients prétraités par un nucléoside, 49 avaient reçu précédemment de la lamivudine. 73 % des patients prétraités par un nucléoside et 69 % des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont obtenu une réponse complète au traitement ; 90 % des patients prétraités par un nucléoside et 88 % des patients naïfs de traitement par un nucléoside ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB 400 copies/ml. Tous les patients dont le taux d'ALAT était normal initialement et 88 % des patients dont le taux d'ALAT était initialement anormal ont obtenu une réduction du taux d'ADN du VHB 400 copies/ml.

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

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

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

	Etude 174-0102 (AgHBe négatifs)									
Paramètre[a]	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi de disoproxil 245 mg n = 125			
Semaine	96[b]	144[e]	192[g]	240[i]	288[l]	384[o]	96[c]	144[f]	192[h]	240[j]
ADN du VHB (%) 400 copies/ml (69 UI/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84
ALAT (%) ALAT normalisée[d]	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76
Sérologie (%)										
Négativation AgHBe/ séroconversion HBe	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Négativation AgHBs/ séroconversion HBs	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1[n]	0/0	0/0	0/0	0/0[k]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n/a = non applicable.

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

	Etude 174-0103 (AgHBe positifs)									
Paramètre[a]	Ténofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adéfovir dipivoxil 10 mg suivi disoproxil 245 mg n = 90			
Semaine	96[b]	144[e]	192[h]	240[j]	288[m]	384[o]	96[c]	144[f]	192[i]	240[k]
ADN du VHB (%)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66
400 copies/ml (69 UI/ml)										
ALAT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56
ALAT normalisée[d]										
Sérologie (%)										
Négativation AgHBe/ séroconversion HBe	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31
Négativation AgHBs/ séroconversion HBs	5/ 4	8/ 6[g]	11/ 8[g]	11/ 8[l]	12/ 8[l]	15/ 12[l]	6/ 5	8/ 7[g]	8/ 7[g]	10/ 10[l]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les données de la biopsie du foie à l'inclusion dans l'étude et à la semaine 240 étaient disponibles pour 331 des 489 patients qui étaient encore présents dans les études GS-US-174-0102 et GS-US-174-0103 à la semaine 240 (voir le tableau 6 ci-dessous). Quatre-vingt-quinze pour cent (225/237) des patients initialement sans cirrhose et 99 % (93/94) des patients initialement avec cirrhose présentaient soit une absence d'évolution soit une amélioration de leur fibrose (score de fibrose d'Ishak). Sur les 94 patients initialement avec cirrhose (score de fibrose d'Ishak entre 5 et 6), 26 % (24) n'ont présenté aucun changement du score de fibrose d'Ishak et 72 % (68) ont présenté une régression de la cirrhose à la semaine 240 avec une réduction d'au moins 2 points du score de fibrose d'Ishak.

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

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

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

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

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

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

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

Lors d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle sur 48 semaines du ténofovir disoproxil 245 mg chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et par l'hépatite B chronique avec traitement antérieur par la lamivudine (étude ACTG 5127), les taux sérique moyens initiaux d'ADN du VHB chez les patients randomisés dans le groupe ténofovir ont été de 9,45 $\log_{10}$ copies/ml (n = 27). Chez les patients pour lesquels des données étaient disponibles à 48 semaines (n = 18), le traitement par ténofovir disoproxil 245 mg a été associé à une réduction moyenne du taux sérique d'ADN du VHB par rapport au taux initial de 5,74 $\log_{10}$ copies/ml. En outre, 61 % des patients présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 48.

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

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

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

Expérience acquise chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée à 48 semaines (étude GS-US-174-0108) : l'étude GS-US-174-0108 est une étude randomisée et contrôlée en double aveugle évaluant la tolérance et l'efficacité du ténofovir disoproxil (n = 45), de l'emtricitabine plus ténofovir disoproxil (n = 45), et de l'entécavir (n = 22), chez des patients atteints d'une maladie hépatique décompensée. Dans le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil, les patients présentaient un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) moyen de 7,2, un taux moyen d'ADN du VHB de 5,8 $\log_{10}$ copies/ml et un taux sérique d'ALAT de 61 U/l à l'initiation de l'étude. Quarante-deux pour cent (19/45) des patients avaient reçu un traitement antérieur par la lamivudine pendant au moins 6 mois, 20 % (9/45) des patients avaient reçu un traitement antérieur par l'adéfovir dipivoxil et 9 des 45 patients (20 %) présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir dipivoxil et/ou à la lamivudine à l'initiation de l'étude. Le critère principal de jugement était un critère composite de tolérance associant l'arrêt du traitement du fait d'un effet indésirable et l'augmentation confirmée de la créatinine sérique ? 0,5 mg/dl ou un taux confirmé de phosphate sérique 2 mg/dl.

Parmi les patients dont le score CPT était ? 9, 74 % (29/39) des patients du groupe traité par le ténofovir disoproxil et 94 % (33/35) des patients du groupe traité par l'emtricitabine plus ténofovir

disoproxil ont atteint un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml après 48 semaines de traitement.

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

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

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

Evolution moyenne du score MELD par rapport à l'initiation de l'étude	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

L'efficacité et la tolérance de 245 mg de ténofovir disoproxil ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (GS-US-174-0121) conduite chez des patients AgHBe positifs et AgHBe négatifs (n = 280) présentant une maladie hépatique compensée, une virémie (taux d'ADN du VHB ? 1 000 UI/ml), et une résistance à la lamivudine mise en évidence par analyse génotypique (rtM204I/V +/- rtL180M). Seuls cinq patients présentaient des mutations associées à une résistance à l'adéfovir à l'initiation de l'étude. Cent quarante-et-un et 139 patients adultes ont été randomisés respectivement dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil et dans le groupe traité par l'emtricitabine plus le ténofovir disoproxil. Les caractéristiques démographiques à l'initiation de l'étude étaient similaires dans les deux groupes de traitement : à l'initiation de l'étude, 52,5 % des patients étaient AgHBe négatifs, 47,5 % étaient AgHBe positifs, le taux moyen d'ADN du VHB était de 6,5 $\log_{10}$ copies/ml et le taux d'ALAT moyen était de 79 U/l.

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

Résistance clinique :

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

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

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

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

Dans une étude pédiatrique (GS-US-174-0115), 52 patients (dont 6 patients présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu du ténofovir disoproxil en aveugle pendant une période allant jusqu'à 72 semaines, puis un relais par le ténofovir disoproxil en ouvert a été effectué chez 51/52 patients (groupe TDF-TDF). Des analyses génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 48 (n = 6), à la semaine 72 (n = 5), à la semaine 96 (n = 4), à la semaine 144 (n = 2) et à la semaine 192 (n = 3). Cinquante-quatre patients (dont 2 présentant des mutations associées à une résistance à la lamivudine à l'initiation de l'étude) ont dans un premier temps reçu le placebo en aveugle pendant 72 semaines, puis 52/54 patients ont reçu le ténofovir disoproxil (groupe PLB-TDF). Des analyses génotypiques de résistance ont été effectuées chez tous les patients de ce groupe présentant un taux d'ADN du VHB > 400 copies/ml à la semaine 96 (n = 17), à la semaine 144 (n = 7) et à la semaine 192 (n = 8). Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats.

Dans une étude pédiatrique (GS-US-174-0144), des données génotypiques appariées obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement chez des patients ayant reçu le ténofovir disoproxil en aveugle étaient disponibles à la semaine 48 pour 9 patients sur 10 présentant un taux plasmatique d'ADN du VHB > 400 copies/ml. Des données génotypiques appariées obtenues à partir d'isolats de VHB prélevés à l'initiation de l'étude et pendant le traitement chez des patients passés du ténofovir disoproxil en aveugle (groupe TDF-TDF) ou du placebo (groupe PLB-TDF) au ténofovir disoproxil en ouvert après au moins 48 semaines de traitement en aveugle étaient disponibles pour 12 patients sur 16 à la semaine 96, 4 patients sur 6 à la semaine 144 et 4 patients sur 4 à la semaine 192 présentant un taux plasmatique d'ADN du VHB > 400 copies/ml. Aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance au ténofovir disoproxil n'a été identifiée dans ces isolats aux semaines 48, 96, 144 ou 192.

Population pédiatrique

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

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

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

Des baisses de DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil ou par la stavudine ou la zidovudine, le Z-score moyen de DMO était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,034 et -0,498 au niveau du rachis lombaire et de -0,471 et -0,386 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase randomisée) étaient de 0,032 et 0,087 au niveau du rachis lombaire et de -0,184 et -0,027 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et stavudine ou zidovudine. Le taux moyen de gain de DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48 était similaire entre le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil et le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. Le gain total pour l'ensemble du corps était plus faible dans le groupe de traitement par le ténofovir disoproxil que dans le groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine. À la semaine 48, un patient traité par le ténofovir disoproxil et aucun des patients traités par la stavudine ou la zidovudine présentait une perte significative (> 4 %) de DMO au niveau du rachis lombaire. Les Z-scores de DMO ont diminué de -0,012 au niveau du rachis lombaire et de -0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 patients ayant été traités par le ténofovir disoproxil pendant 96 semaines. Les Z-scores de DMO n'ont pas été ajustés en fonction de la taille et du poids.

Dans l'étude GS-US-104-0352, 8 sur 89 des patients pédiatriques (9,0 %) exposés au ténofovir disoproxil ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq

patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 331 semaines).

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

À la semaine 72, 96 % (27/28) des patients en phase immunitaire active (ADN du VHB ? 10^5 copies/ml, ALAT sérique > 1,5 x LSN) dans le groupe traité par le ténofovir disoproxil et 0 % (0/32) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml. Soixante-quinze pour cent (21/28) des patients en phase immunitaire active dans le groupe ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normal à la semaine 72, contre 34 % (11/32) des patients du groupe placebo.

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

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

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

	Inclusion		**Semaine 72**		**Semaine 192**	
	TDF-TDF	**PLB-TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**

Score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau du rachis lombaire[a]	?0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau du rachis lombaire[a]	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps[a]	?0,19 (1,110)	?0,23 (0,859)	?0,36 (1,077)	?0,12 (0,916)	?0,38 (0,934)	?0,42 (0,942)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps[a]	NA	NA	?0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Diminution d'au moins 6 % de la DMO au niveau du rachis lombaire[b]	NA	NA	1,9 % (1 patient)	0 %	3,8 % (2 patients)	3,7 % (2 patients)
Diminution d'au moins 6 % de la DMO pour l'ensemble du corps[b]	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 patient)
Augmentation moyenne en % de la DMO au niveau du rachis lombaire	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Augmentation moyenne en % de la DMO pour l'ensemble du corps	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

n/a = non applicable.

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

b Critère principal de jugement de tolérance à 72 semaines.

Dans l'étude GS-US-174-0144, 89 patients AgHBe négatifs et AgHBe positifs âgés de 2 à 12 ans atteints d'hépatite B chronique ont été traités par ténofovir disoproxil 6,5 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 245 mg (n = 60) ou par placebo (n = 29) une fois par jour pendant 48

semaines. Les patients devaient être naïfs de traitement par le ténofovir disoproxil, avec un taux d'ADN du VHB > 10^5 copies/ml (~ 4,2 $\log_{10}$ UI/ml) et d'ALAT > 1,5 × la limite supérieure de la normale (LSN) à la sélection. À la semaine 48, 77 % (46 sur 60) des patients du groupe traité par le ténofovir disoproxil et 7 % (2 sur 29) des patients du groupe placebo présentaient un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml (69 UI/ml). Soixante-six pour cent (38 sur 58) des patients du groupe ténofovir disoproxil présentaient un taux d'ALAT normalisé à la semaine 48, *versus* 15 % (4 sur 27) des patients du groupe placebo. Vingt-cinq pour cent (14 sur 56) des patients du groupe traité par le ténofovir disoproxil et 24 % (7 sur 29) des patients du groupe placebo présentaient une séroconversion AgHBe à la semaine 48.

La réponse au traitement par ténofovir disoproxil a été comparable chez les patients naïfs de traitement et les patients prétraités, 76 % (38/50) des patients naïfs de traitement et 80 % (8/10) des patients prétraités ayant présenté un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml (69 UI/ml) à la semaine 48. La réponse au traitement par ténofovir disoproxil a été également comparable chez les patients qui étaient AgHBe négatifs et les patients qui étaient AgHBe positifs à l'inclusion, 77 % (43/56) des patients AgHBe positifs et 75,0 % (3/4) des patients AgHBe négatifs ayant présenté un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml (69 UI/ml) à la semaine 48. La répartition des génotypes du VHB à l'inclusion était comparable entre les groupes ténofovir disoproxil et placebo. La majorité des patients étaient de génotype C (43,8 %) ou D (41,6 %) et de façon moins fréquente et comparable de génotypes A et B (6,7 % pour chacun). Seul 1 patient randomisé dans le groupe ténofovir disoproxil était de génotype E à l'inclusion dans l'étude. En général, les réponses au traitement par ténofovir disoproxil étaient comparables pour les génotypes A, B, C et E [75– 100 % des patients ont présenté un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml (69 UI/ml) à la semaine 48] avec un taux de réponse plus faible chez les patients présentant une infection de génotype D (55 %).

Après au moins 48 semaines de traitement randomisé en aveugle, chaque patient pouvait passer au traitement par ténofovir disoproxil en ouvert jusqu'à la semaine 192. Après la semaine 48, la suppression virologique était maintenue pour les patients ayant reçu le ténofovir disoproxil en double aveugle suivi du ténofovir disoproxil en ouvert (groupe TDF-TDF) : 83,3 % (50/60) des patients du groupe TDF-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml (69 UI/ml) à la semaine 192. Parmi les patients ayant reçu le placebo pendant la période en double aveugle, la proportion de patients présentant un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml a augmenté brusquement après avoir reçu un traitement par le TDF en ouvert (groupe PLB-TDF) : 62,1 % (18/29) des patients du groupe PLB-TDF présentaient un taux d'ADN du VHB 400 copies/ml à la semaine 192. La proportion de patients présentant une normalisation du taux d'ALAT à la semaine 192 dans les groupes TDF-TDF et PLB-TDF était de 79,3 % et 59,3 %, respectivement (selon les critères du laboratoire central). Des pourcentages similaires de patients des groupes TDF-TDF et PLB-TDF (33,9 % et 34,5 %, respectivement) avaient présenté une séroconversion AgHBe jusqu'à la semaine 192. Aucun patient de l'un ou l'autre groupe de traitement n'avait présenté une séroconversion AgHBs à la semaine 192. Les taux de réponse au traitement par ténofovir disoproxil à la semaine 192 étaient maintenus pour tous les génotypes A, B et C (80–100 %) dans le groupe TDF-TDF. A la semaine 192, un taux de réponse plus faible est toujours observé chez les patients présentant une infection de génotype D (77 %) mais avec une amélioration par rapport aux résultats à la semaine 48 (55 %).

Les données relatives à la densité minérale osseuse (DMO) issues de l'étude GS-US-174-0144 sont résumées dans le tableau 9 :

Tableau 9 : Mesure de la densité minérale osseuse à l'inclusion et à la semaine 48 et à la semaine 192

	Inclusion		**Semaine 48**		**Semaine 192**	
	TDF	**PLB**	**TDF-TDF**	**TDF-TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**

Score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau du rachis lombaire	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO au niveau du rachis lombaire	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps	-0,46 (1,113)	?0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Variation depuis l'inclusion du score Z moyen (écart-type) de DMO pour l'ensemble du corps	n/a	n/a	?0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Incidence cumulative ? 4 % de diminution de la DMO au niveau du rachis lombaire par rapport à l'inclusion[a]	n/a	n/a	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %

Incidence cumulative ? 4 % de diminution de la DMO pour l'ensemble du corps par rapport à l'inclusion[a]	n/a	n/a	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Augmentation moyenne en % de la DMO au niveau du rachis lombaire	n/a	n/a	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Augmentation moyenne en % de la DMO pour l'ensemble du corps	n/a	n/a	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

n/a = non applicable.

a Aucun patient supplémentaire ne présentait de diminutions de la DMO ? 4 % au-delà de la semaine 48

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le phosphate de ténofovir disoproxil est une prodrogue et un ester hydrosoluble rapidement transformé, *in vivo*, en ténofovir et en formaldéhyde.

Le ténofovir subit une transformation intracellulaire en ténofovir monophosphate et en ténofovir diphosphate, la substance active.

Absorption

Après administration orale de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max}, de l'ASC et de la C_{min}, du ténofovir, obtenues chez des patients infectés par le VIH après administration de doses multiples de ténofovir disoproxil, étaient respectivement égales à 326 (36,6 %) ng/ml, 3 324 (41,2 %) ng·h/ml et 64,4 (39,4 %) ng/ml. Les concentrations sériques maximales de ténofovir sont observées dans l'heure qui suit l'administration chez les sujets à jeun et dans les deux heures si le médicament est pris avec de la nourriture. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25 %. L'administration de ténofovir disoproxil avec un repas riche en graisse augmente la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40 % et de la C_{max} d'environ 14 %. Après la première prise de ténofovir disoproxil chez un patient avec un repas, la C_{max} sérique médiane est comprise entre 213 et 375 ng/ml. Cependant, l'administration de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du

ténofovir.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre est estimé à environ 800 ml/kg. Après administration orale de ténofovir disoproxil, le ténofovir diffuse dans la plupart des tissus, les concentrations les plus élevées étant atteintes dans les reins, le foie et l'intestin (études précliniques). La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 ?g/ml.

Biotransformation

Les études *in vitro* ont montré que ni le ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. Par ailleurs, à des concentrations bien plus élevées (environ 300 fois) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas entraîné *in vitro* d'inhibition du métabolisme des médicaments métabolisés par chacune des principales isoformes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 et CYP1A1/2). A la concentration de 100 ?mol/l, le ténofovir disoproxil n'a eu d'effet sur aucune des isoformes du CYP450, à l'exception de la CYP1A1/2, pour laquelle une réduction peu importante (6 %), mais statistiquement significative, du métabolisme du substrat de la CYP1A1/2 a été observée. Sur la base de ces données, l'apparition d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre le ténofovir disoproxil et les médicaments métabolisés par le CYP450, reste peu probable.

Elimination

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

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

Linéarité/non-linéarité

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir étaient indépendantes de la dose de ténofovir disoproxil testée sur l'intervalle de doses compris entre 75 et 600 mg et n'étaient pas affectées par une administration répétée, quelle que soit la dose testée.

Age

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

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

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

L'exposition au ténofovir chez les patients pédiatriques infectés par le VHB âgés de 2 à 12 ans recevant une dose quotidienne par voie orale de ténofovir disoproxil de 6,5 mg/kg de poids corporel jusqu'à une dose maximale de 245 mg, était comparable aux expositions atteintes chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 2 à 12 ans recevant une dose quotidienne de ténofovir disoproxil de 6,5 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 245 mg.

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

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après administration d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil, à 40 patients adultes non infectés par le VIH et par le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de base de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale quand ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère quand ClCr = 50-79 ml/min ; modérée quand ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min). Par comparaison à des patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (%CV) a augmenté de 2 185 (12 %) ng·h/ml chez les patients ayant une ClCr >80 ml/min à 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml et 15 985 (45 %) ng·h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

Les recommandations posologiques pour les patients insuffisants rénaux, avec l'augmentation de l'intervalle d'administration, peuvent entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des niveaux de C_{min} plus bas chez les patients insuffisants rénaux que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques ne sont pas connues.

Chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, les concentrations en ténofovir ont augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 48 heures, atteignant une C_{max} moyenne de 1 032 ng/ml et une ASC_{0-48h} moyenne de 42 857 ng·h/ml.

Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations du ténofovir disoproxil 245 mg chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est 50 ml/min ou chez les patients qui sont déjà en IRT et nécessitent une dialyse (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients non hémodialysés dont la clairance de la créatinine est 10 ml/min et chez les patients en IRT sous dialyse péritonéale ou autres types de dialyse n'a pas été étudiée.

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

Insuffisance hépatique

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients adultes non infectés par le VIH et par le VHB présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis

selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (%CV) de la C_{max} et de l'$ASC_{0-?}$ du ténofovir étaient de 223 (34,8 %) ng/ml et 2 050 (50,8 %) ng·h/ml chez les sujets normaux comparées avec respectivement 289 (46,0 %) ng/ml et 2 310 (43,5 %) ng·h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/ml et 2 740 (44,0 %) ng·h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère.

Pharmacocinétique intracellulaire

Dans les cellules mononucléées humaines du sang périphérique (CMSP) non prolifératives, la demi-vie du ténofovir diphosphate est d'environ 50 heures, alors qu'elle est approximativement de 10 heures dans les CMSP stimulées par la phytohémagglutinine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients pédiatriques ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

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

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

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

Evaluation du risque environnemental

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, huile végétale hydrogénée, laurilsulfate de sodium.

Pelliculage : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), laque aluminique d'indigotine (E132), acide carminique (E120).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Aluminium-aluminium) : 30 et 90 comprimés pelliculés.

Plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium-aluminium) : 30 x 1, 90 x 1 comprimés pelliculés, 10 x 1 comprimé pelliculé (conditionnement hospitalier).

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD), fermeture de sécurité enfants en polypropylène : 30 ou 90 (3 x 30) comprimés pelliculés et une ou deux pastille(s) déshydratante(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 300 933 1 3 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 933 3 7 : 30 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 933 4 4 : 30 comprimés en flacon (PEHD avec fermeture de sécurité enfant (PP).
- 34009 550 329 8 4 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 550 329 9 1 : 90 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/Aluminium).

- 34009 550 330 0 4 : 90 comprimés en flacon (PEHD avec fermeture de sécurité enfant (PP).

- 34009 550 342 9 2 : 10 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle.