3049-2013-07
Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets
Rx Only
2037706

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate safely and effectively. See full prescribing information for lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate.

Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

WARNINGS: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS and POST TREATMENT EXACERBATIONS OF HEPATITIS B IN CO-INFECTED PATIENTS

See full prescribing information for complete boxed warning

- **Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues, including lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur. (5.1)**
- **Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti- hepatitis B treatment. (5.2)**

INDICATIONS AND USAGE

Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate tablets, a combination of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate, both nucleoside analog HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, are indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and adolescents older than 16 years of age or weighing at least 35 kg. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended dose: One tablet (containing 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate) once daily taken orally with or without food. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 300 mg lamivudine and 300 mg tenofovir disoproxil fumarate (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis: Reported with the use of nucleoside analogs. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur. (5.1)
- Severe acute exacerbations of hepatitis: Reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus and HIV-1 and have discontinued lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.2)
- Coadministration with Other Products: Do not use with other lamivuidine- or emtricitabine- or tenofovir-containing products. Do not administer in combination with HEPSERA (adefovir dipivoxil). (5.3)
- Hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving interferon and ribavirin-based regimens. Monitor for treatment- associated toxicities. Discontinue lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets as medically appropriate and consider dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both. (5.4)
- Immune reconstitution syndrome (5.5) and redistribution/accumulation of body fat (5.6) have been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy.
- New onset or worsening renal impairment: Can include acute renal failure and Fanconi syndrome. Assess creatinine clearance (CrCl) before initiating treatment with tenofovir disoproxil fumarate. Monitor CrCl and serum phosphorus in patients at risk. Avoid administering tenofovir disoproxil fumarate with concurrent or recent use of nephrotoxic drugs. (5.7)
- Decreases in bone mineral density (BMD): Observed in HIV-infected patients. Consider assessment of BMD in patients with a history of pathologic fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. (5.8)
- Triple nucleoside-only regimens: Early virologic failure has been reported in HIV-infected patients. Monitor carefully and consider treatment modification. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

In HIV-infected adult subjects: Most common adverse reactions are rash, diarrhea, headache, pain, depression, asthenia, nausea, cough, malaise and fatigue, and nasal signs and symptoms. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Hetero Labs Limited at 866-495-1995 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Didanosine: Coadministration increases didanosine concentrations. Use with caution and monitor for evidence of didanosine toxicity (e.g., pancreatitis, neuropathy). Consider dose reductions or discontinuations of didanosine if warranted. (7.1)
- Atazanavir: Coadministration decreases atazanavir concentrations and increases tenofovir concentrations. Use atazanavir with tenofovir disoproxil fumarate only with additional ritonavir; monitor for evidence of tenofovir toxicity. (7.2)
- Lopinavir/ritonavir: Coadministration increases tenofovir concentrations. Monitor for evidence of tenofovir toxicity. (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing mothers: Women infected with HIV should be instructed not to breast feed. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA -Approved Patient Labeling.

Revised: July 2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNINGS: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS and POST TREATMENT EXACERBATIONS OF HEPATITIS B IN CO-INFECTED PATIENTS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose in Adults and Adolescents (Older than 16 Years of Age or Weighing Greater than or Equal to 35 kg)
2.2 Dose Adjustment for Renal Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly With Steatosis
5.2 Patients Coinfected With HIV-1 and Hepatitis B Virus
5.3 Coadministration With Other Products
5.4 Use With Interferon- and Ribavirin-Based Regimens
5.5 Immune Reconstitution Syndrome
5.6 Fat Redistribution
5.7 New Onset or Worsening Renal Impairment
5.8 Decreases in Bone Mineral Density
5.9 Early Virologic Failure
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Interferon- and Ribavirin-Based Regimens
7.2 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)
7.3 Drugs with No Observed Interactions With lamivudine
7.4 Didanosine
7.5 Atazanavir
7.6 Lopinavir/Ritonavir
7.7 Drugs Affecting Renal Function
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Patients with Impaired Renal Function
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Reproductive Toxicology Studies and Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Clinical Efficacy in Patients with HIV-1 Infection
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Advice for the Patient

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNINGS: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS and POST TREATMENT EXACERBATION OF HEPATITIS B IN CO-INFECTED PATIENTS

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly: Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate alone or in combination with other antiretrovirals. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Exacerbations of Hepatitis B: Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several moths in patients who have discontinued lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate and are co-infected with HIV-1 and HBV. If appropriate, resumption of anti-hepatitis B therapy may be warranted *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, a combination of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate, are indicated in combination with other antiretroviral agents (such as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors) for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-l) infection in adults and adolescents older than 16 years of age or weighing at least 35 kg.

The following points should be considered when initiating therapy with lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV-1 infection:

- It is not recommended that Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets be used as a component of a triple nucleoside regimen.
- Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets should not be coadministered with ATRIPLA (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), EMTRIVA (emtricitabine), TRUVADA (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate), VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate), HEPSERA (adefovir dipivoxil) or lamivudine-containing products including EPIVIR (lamivudine), EPIVIR-HBV (lamivudine), COMBIVIR (lamivudine and zidovudine), EPZICOM (abacavir sulfate and lamivudine), COMPLERA (rilpivirine, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate), STRIBILD (cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), and TRIZIVIR (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine) *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose in Adults and Adolescents [Older than 16 Years of Age or Weighing Greater than or Equal to 35 kg (77 lb)]

The dose of Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets containing 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil) is one tablet once daily taken orally with or without food.

2.2 Dose Adjustment for Renal Impairment

Because Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets are a fixed-dose combination formulation, they are not recommended for patients with impaired renal function (creatinine clearance less than 50 mL/min) or patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets are available as tablets. Each tablet contains 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil) as active ingredients. The tablets are light blue colored capsule shaped biconvex film coated tablets debossed with '129' on one side and 'H' on other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly With Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate, components of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, in combination with other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged nucleoside exposure may be risk factors. Particular caution should be exercised when administering nucleoside analogs to any patient with known risk factors for liver disease; however, cases have also been reported in patients with no known risk factors. Treatment with Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

5.2 Patients Co-infected With HIV-1 and HBV

It is recommended that all patients with HIV-1 be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before initiating antiretroviral therapy. Discontinuation of anti-HBV therapy, including lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate, may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients infected with HBV who discontinue lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, resumption of anti-hepatitis B therapy may be warranted.

Important Differences Among Lamivudine-Containing Products: Lamivudine Tablets contain a higher dose of the same active ingredient (lamivudine) than EPIVIR-HBV Tablets. EPIVIR-HBV was developed for patients with chronic hepatitis B. The formulation and dosage of lamivudine in EPIVIR-HBV are not appropriate for patients co-infected with HIV-1 and HBV. Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic hepatitis B in patients co-infected with HIV-1 and HBV. If treatment with EPIVIR-HBV or tenofovir disoproxil fumarate-containing product such as VIREAD is prescribed for chronic hepatitis B for a patient with unrecognized or untreated HIV-1 infection, rapid emergence of HIV-1 resistance is likely to result because of the subtherapeutic dose and the inappropriateness of monotherapy HIV-1 treatment.

Emergence of Lamivudine-Resistant HBV: In non-HIV-1-infected patients treated with lamivudine for chronic hepatitis B, emergence of lamivudine-resistant HBV has been detected and has been associated with diminished treatment response (see full prescribing information for EPIVIR-HBV for additional information). Emergence of hepatitis B virus variants associated with resistance to lamivudine has also been reported in HIV-1-infected patients who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens in the presence of concurrent infection with hepatitis B virus.

5.3 Coadministration With Other Products

Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are a fixed dose combination product of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate and should not be administered concomitantly with other lamivudine-containing, emtricitabine-containing, or tenofovir disoproxil fumarate-containing products, including EPIVIR (lamivudine), COMBIVIR (lamivudine and zidovudine), EPZICOM (abacavir sulfate and lamivudine), TRIZIVIR (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine), ATRIPLA™ (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), EMTRIVA® (emtricitabine), VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate), TRUVADA® (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate), COMPLERA™ (rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), and STRIBILD (cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate).

Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate should not be administered in combination with HEPSERA (adefovir dipivoxil) *[See Drug Interactions (7.4)]*.

5.4 Use With Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

In vitro studies have shown ribavirin can reduce the phosphorylation of pyrimidine nucleoside analogs such as lamivudine, a component of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was coadministered with lamivudine in HIV-1/HCV co-infected patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin. Patients receiving interferon alfa with or without ribavirin and lamivudine should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation. Discontinuation of lamivudine should be considered as medically appropriate. Dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Child-Pugh >6). See the complete prescribing information for interferon and ribavirin.

5.5 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in HIV-infected patients treated with combination antiretrovira1 therapy, including lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment.

5.6 Fat Redistribution

In HIV-infected patients, redistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

5.7 New Onset or Worsening Renal Impairment

Tenofovir is principally eliminated by the kidney. Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome (renal tubular injury with severe hypophosphatemia), has been reported with the use of tenofovir disoproxil fumarate, a component of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets *[See Adverse Reactions (6.2)]*.

It is recommended that creatinine clearance be calculated in all patients prior to initiating therapy and as clinically appropriate during therapy with tenofovir disoproxil fumarate. Routine monitoring of calculated creatinine clearance and serum phosphorus should be performed in patients at risk for renal impairment, including patients who have previously experienced renal events while receiving HEPSERA® (adefovir dipivoxil).

Tenofovir disoproxil fumarate, a component of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent.

5.8 Decreases in Bone Mineral Density

Assessment of bone mineral density (BMD) should be considered for adults and in pediatric patients 12 years of age and older who have a history of pathologic bone fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. Although the effect of supplementation with calcium and vitamin D was not studied, such supplementation may be beneficial for all patients. If bone abnormalities are suspected then appropriate consultation should be obtained.

In a 144-week trial of treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects treated with tenofovir disoproxil fumarate, a component of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, decreases in BMD were seen at the lumbar spine and hip in both arms of the trail. At Week 144, there was a significantly greater mean percentage decrease from baseline in BMD at the lumbar spine in subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate + lamivudine + efavirenz compared with subjects receiving stavudine + lamivudine + efavirenz. Changes in BMD at the hip were similar between the two treatment groups. In both groups, the majority of the reduction in BMD occurred in the first 24 to 48 weeks of the trial and this reduction was sustained through 144 weeks. Twenty-eight percent of tenofovir disoproxil fumarate-treated subjects vs. 21% of the comparator subjects lost at least 5% of BMD at the spine or 7% of BMD at the hip. Clinically relevant fractures (excluding fingers and toes) were reported in 4 subjects in the tenofovir disoproxil fumarate group and 6 subjects in the comparator group. Tenofovir disoproxil fumarate was associated with significant increases in biochemical markers of bone metabolism (serum bone-specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin, serum C-telopeptide, and urinary N-telopeptide), suggesting increased bone turnover. Serum parathyroid hormone levels and 1,25 Vitamin D levels were also higher in subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate.

In a clinical trial of HIV-1 infected pediatric subjects 12 years of age and older (Study 321), bone effects were similar to adult subjects. Under normal circumstances BMD increases rapidly in this age group. In this trial, the mean rate of bone gain was less in the tenofovir disoproxil fumarate-treated group compared to the placebo group. Six tenofovir disoproxil fumarate treated subjects and one placebo treated subject had significant (greater than 4%) lumbar spine BMD loss at 48 weeks. Among 28 subjects receiving 96 weeks of tenofovir disoproxil fumarate, Z-scores declined by -0.341 for lumbar spine and -0.458 for total body. Skeletal growth (height) appeared to be unaffected. Markers of bone turnover in tenofovir disoproxil fumarate-treated pediatric subjects 12 years of age and older suggest increased bone turnover, consistent with the effects observed in adults.

The effects of tenofovir disoproxil fumarate-associated changes in BMD and biochemical markers on long-term bone health and future fracture risk are unknown.

Cases of osteomalacia (associated with proximal renal tubulopathy and which may contribute to fractures) have been reported in association with the use of tenofovir disoproxil fumarate *[See Adverse Reactions (6.2)]*.

5.9 Early Virologic Failure

Clinical studies in HIV-1 infected subjects have demonstrated that certain regimens that only contain three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) are generally less effective than triple drug regimens containing two NRTIs in combination with either a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or a HIV-1 protease inhibitor. In particular, early virological failure and high rates of resistance substitutions have been reported. Triple nucleoside regimens should therefore be used with caution. Patients on a therapy utilizing a triple nucleoside-only regimen should be carefully monitored and considered for treatment modification.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis *[See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B *[See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Hepatic decompensation in patients co-infected with HIV-1 and Hepatitis C *[See Warnings and Precautions (5.4)]*.
- New Onset or Worsening Renal Impairment *[See Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Decreases in Bone Mineral Density *[See Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Immune Reconstitution Syndrome *[See Warnings and Precautions (5.5)]*.

6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Lamivudine

Clinical Trials in Adult Patients with HIV-1 infection: The safety profile of lamivudine in adults is primarily based on 3,568 HIV-1-infected patients in 7 clinical trials.

The most common adverse reactions are headache, nausea, malaise, fatigue, nasal signs and symptoms, diarrhea and cough.

Pancreatitis: Pancreatitis was observed in 9 of the 2,613 adult patients (0.3%) who received lamivudine in the controlled clinical trials EPV20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCA3002, NUCB3002, and NUCB3007.

Lamivudine 300 mg Once Daily: The types and frequencies of clinical adverse reactions reported in patients receiving lamivudine 300 mg once daily or lamivudine 150 mg twice daily (in 3-drug combination regimens in EPV20001 and EPV40001) for 48 weeks were similar.

The frequencies of selected laboratory abnormalities reported in patients receiving lamivudine 300 mg once daily or lamivudine 150 mg twice daily (in 3-drug combination regimens in EPV20001 and EPV40001) were similar.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Clinical Trials in Adult Patients with HIV-1 Infection

More than 12,000 subjects have been treated with tenofovir disoproxil fumarate alone or in combination with other antiretroviral medicinal products for periods of 28 days to 215 weeks in clinical trials and expanded access programs. A total of 1,544 subjects have received tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily in clinical trials; over 11,000 subjects have received tenofovir disoproxil fumarate in expanded access programs.

The most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 10%, Grades 2 to 4) identified from any of the 3 large controlled clinical trials include rash, diarrhea, headache, pain, depression, asthenia, and nausea.

Treatment-Naïve Patients

Study 903 - Treatment-Emergent Adverse-Reactions: The most common adverse reactions seen in a double-blind comparative controlled study in which 600 treatment-naïve subjects received tenofovir disoproxil fumarate (N=299) or stavudine (N=301) in combination with lamivudine and efavirenz for 144 weeks (Study 903) were mild to moderate gastrointestinal events and dizziness.

Mild adverse reactions (Grade 1) were common with a similar incidence in both arms, and included dizziness, diarrhea, and nausea. Selected treatment-emergent moderate to severe adverse reactions are summarized in Table 1.

Table 1 Selected Treatment-Emergent Adverse Reactions[a] (Grades 2 to 4) Reported in ≥5% in Any Treatment Group in Study 903 (0 to 144 Weeks)

	Tenofovir disoproxil fumarate + 3TC + EFV	d4T + 3TC + EFV
	N=299	N=301
Body as a Whole		
Headache	14%	17%
Pain	13%	12%
Fever	8%	7%
Abdominal pain	7%	12%
Back pain	9%	8%
Asthenia	6%	7%
Digestive System		
Diarrhea	11%	13%
Nausea	8%	9%
Dyspepsia	4%	5%
Vomiting	5%	9%
Metabolic Disorders		
Lipodystrophy[b]	1%	8%
Musculoskeletal		
Arthralgia	5%	7%
Myalgia	3%	5%
Nervous System		
Depression	11%	10%
Insomnia	5%	8%
Dizziness	3%	6%
Peripheral neuropathy[c]	1%	5%
Anxiety	6%	6%
Respiratory		
Pneumonia	5%	5%
Skin and Appendages		
Rash event[d]	18%	12%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all treatment-emergent adverse events, regardless of relationship to study drug.
b. Lipodystrophy represents a variety of investigator-described adverse events not a protocol-defined syndrome.
c. Peripheral neuropathy includes peripheral neuritis and neuropathy.
d. Rash event includes rash, pruritus, maculopapular rash, urticaria, vesiculobullous rash, and pustular rash.

Laboratory Abnormalities: With the exception of fasting cholesterol and fasting triglyceride elevations that were more common in the stavudine group (40% and 9%) compared with tenofovir disoproxil fumarate (19% and 1%) respectively, laboratory abnormalities observed in this trial occurred with similar frequency in the tenofovir disoproxil fumarate and stavudine treatment arms. A summary of Grade 3 and 4 laboratory abnormalities is provided in Table 2.

Table 2 Grade 3/4 Laboratory Abnormalities Reported in ≥1% of Tenofovir disoproxil fumarate-Treated Subjects in Study 903 (0 to 144 Weeks)

	Tenofovir disoproxil fumarate + 3TC + EFV	d4T + 3TC + EFV
	N=299	N=301
Any ≥ Grade 3 Laboratory		
Fasting Cholesterol (>240 mg/dL)	19%	40%
Creatine Kinase (M: >990 U/L; F: >845 U/L)	12%	12%
Serum Amylase (>175 U/L)	9%	8%
AST (M: >180 U/L; F: >170 U/L)	5%	7%
ALT (M: >215 U/L; F: >170 U/L)	4%	5%
Hematuria (>100 RBC/HPF)	7%	7%
Neutrophils (<750/mm³)	3%	1%
Fasting Triglycerides (>750 mg/dL)	1%	9%

Treatment-Experienced Patients

Treatment-Emergent Adverse Reactions: The adverse reactions seen in treatment experienced subjects were generally consistent with those seen in treatment naïve subjects including mild to moderate gastrointestinal events, such as nausea, diarrhea, vomiting, and flatulence. Less than 1% of subjects discontinued participation in the clinical studies due to gastrointestinal adverse reactions (Study 907).

A summary of moderate to severe, treatment-emergent adverse reactions that occurred during the first 48 weeks of Study 907 is provided in Table 3.

Table 3 Selected Treatment-Emergent Adverse Reactions[a] (Grades 2–4) Reported in ≥ 3% in Any Treatment Group in Study 907 (0–48 Weeks)

	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368) (Week 0 - 24)	Placebo (N=182) (Week 0 - 24)	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368) (Week 0 - 48)	Placebo Crossover to Tenofovir disoproxil fumarate (N=170) (Week 24 - 48)
Body as a Whole				
Asthenia	7%	6%	11%	1%
Pain	7%	7%	12%	4%
Headache	5%	5%	8%	2%
Abdominal pain	4%	3%	7%	6%
Back pain	3%	3%	4%	2%
Chest pain	3%	1%	3%	2%
Fever	2%	2%	4%	2%
Digestive System				
Diarrhea	11%	10%	16%	11%
Nausea	8%	5%	11%	7%
Vomiting	4%	1%	7%	5%
Anorexia	3%	2%	4%	1%
Dyspepsia	3%	2%	4%	2%
Flatulence	3%	1%	4%	1%
Respiratory				
Pneumonia	2%	0%	3%	2%
Nervous System				
Depression	4%	3%	8%	4%
Insomnia	3%	2%	4%	4%
Peripheral	3%	3%	5%	2%
Dizziness	1%	3%	3%	1%
Skin and Appendage				
Rash event[c]	5%	4%	7%	1%
Sweating	3%	2%	3%	1%
Musculoskeletal				
Myalgia	3%	3%	4%	1%
Metabolic				
Weight loss	2%	1%	4%	2%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all treatment-emergent adverse events, regardless of relationship to study drug.
b. Peripheral neuropathy includes peripheral neuritis and neuropathy.
c. Rash event includes rash, pruritus, maculopapular rash, urticaria, vesiculobullous rash, and pustular rash.

Laboratory Abnormalities: Laboratory abnormalities observed in this study occurred with similar frequency in the tenofovir disoproxil fumarate and placebo-treated groups. A summary of Grade 3 and 4 laboratory abnormalities is provided in Table 4.

Table 4 Grade 3/4 Laboratory Abnormalities Reported in ≥1% of Tenofovir Disoproxil Fumarate-Treated Subjects in Study 907 (0–48 Weeks)

	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368) (Week 0 - 24)	Placebo (N=182) (Week 0 - 24)	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368) (Week 0 - 48)	Placebo Crossover to Tenofovir disoproxil fumarate (N=170) (Week 24 - 48)
Any ≥ Grade 3 Laboratory Abnormality	25%	38%	35%	34%
Triglycerides (>750 mg/dL)	8%	13%	11%	9%
Creatine Kinase (M: >990 U/L; F: >845 U/L)	7%	14%	12%	12%
Serum Amylase (>175 U/L)	6%	7%	7%	6%
Glycosuria (≥3+)	3%	3%	3%	2%
AST (M: >180 U/L; F: >170 U/L)	3%	3%	4%	5%
ALT (M: >215 U/L; F: >170 U/L)	2%	2%	4%	5%
Serum Glucose (>250 U/L)	2%	4%	3%	3%
Neutrophils (<750/mm³)	1%	1%	2%	1%

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported during postmarketing use of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. Because these reactions are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. These reactions have been chosen for inclusion due to a combination of their seriousness, frequency of reporting, or potential causal connection to lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate.

Lamivudine

Body as a Whole: Redistribution/accumulation of body fat *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
Endocrine and Metabolic: Hyperglycemia.
General: Weakness.
Hemic and Lymphatic: Anemia (including pure red cell aplasia and severe anemias progressing on therapy).
Hepatic and Pancreatic: Lactic acidosis and hepatic steatosis, posttreatment exacerbation of hepatitis B *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.
Hypersensitivity: Anaphylaxis, urticaria.
Musculoskeletal: Muscle weakness, CPK elevation, rhabdomyolysis.
Skin: Alopecia, pruritus.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Immune System Disorders
allergic reaction, including angioedema
Metabolism and Nutrition Disorders
lactic acidosis, hypokalemia, hypophosphatemia
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders
dyspnea
Gastrointestinal Disorders
pancreatitis, increased amylase, abdominal pain
Hepatobiliary Disorders
hepatic steatosis, hepatitis, increased liver enzymes (most commonly AST, ALT gamma GT)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders
rash
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and which may contribute to fractures), muscular weakness, myopathy
Renal and Urinary Disorders
acute renal failure, renal failure, acute tubular necrosis, Fanconi syndrome, proximal renal tubulopathy, interstitial nephritis (including acute cases), nephrogenic diabetes insipidus, renal insufficiency, increased creatinine, proteinuria, polyuria
General Disorders and Administration Site Conditions
asthenia

The following adverse reactions, listed under the body system headings above, may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy: rhabdomyolysis, osteomalacia, hypokalemia, muscular weakness, myopathy, hypophosphatemia.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interaction studies have been conducted using lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Drug interaction studies have been conducted with lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate, the components of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Lamivudine

Lamivudine is predominantly eliminated in the urine by active organic cationic secretion. The possibility of interactions with other drugs administered concurrently should be considered, particularly when their main route of elimination is active renal secretion via the organic cationic transport system (e.g., trimethoprim). No data are available regarding interactions with other drugs that have renal clearance mechanisms similar to that of lamivudine.

7.1 Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was coadministered with lamivudine in HIV-1/HCV co-infected patients, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin *[see Warnings and Precautions (5.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)

No change in dose of either drug is recommended. There is no information regarding the effect on lamivudine pharmacokinetics of higher doses of TMP/SMX such as those used to treat PCP.

7.3 Drugs with No Observed Interactions With Lamivudine

A drug interaction study showed no clinically significant interaction between lamivudine and zidovudine.

7.4 Didanosine

Coadministration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine should be undertaken with caution and patients receiving this combination should be monitored closely for didanosine- associated adverse reactions. Didanosine should be discontinued in patients who develop didanosine-associated adverse reactions.

When administered with tenofovir disoproxil fumarate, the C_{max} and AUC of didanosine (administered as either the buffered or enteric-coated formulation) increased significantly *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*. The mechanism of this interaction is unknown. Higher didanosine concentrations could potentiate didanosine-associated adverse reactions, including pancreatitis and neuropathy. Suppression of CD4⁺ cell counts has been observed in patients receiving tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) with didanosine 400 mg daily.

In patients weighing greater than 60 kg, the didanosine dose should be reduced to 250 mg when it is coadministered with tenofovir disoproxil fumarate. Data are not available to recommend a dose adjustment of didanosine for adults or pediatric patients weighing less than 60 kg. When coadministered, tenofovir disoproxil fumarate and didanosine enteric-coated capsule may be taken under fasted conditions or with a light meal (less than 400 kcal, 20% fat). Coadministration of didanosine buffered tablet formulation with tenofovir disoproxil fumarate should be under fasted conditions.

7.5 Atazanavir

Atazanavir has been shown to increase tenofovir concentrations *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*. The mechanism of this interaction is unknown. Patients receiving atazanavir and tenofovir disoproxil fumarate should be monitored for tenofovir disoproxil fumarate-associated adverse reactions. Tenofovir disoproxil fumarate should be discontinued in patients who develop tenofovir disoproxil fumarate-associated adverse reactions.

Tenofovir disoproxil fumarate decreases the AUC and C_{min} of atazanavir *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*. When coadministered with tenofovir disoproxil fumarate, it is recommended that atazanavir 300 mg is given with ritonavir 100 mg. Atazanavir without ritonavir should not be coadministered with tenofovir disoproxil fumarate.

7.6 Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir has been shown to increase tenofovir concentrations *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*. The mechanism of this interaction is unknown. Patients receiving lopinavir/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate should be monitored for tenofovir disoproxil fumarate-associated adverse reactions. Tenofovir disoproxil fumarate should be discontinued in patients who develop tenofovir disoproxil fumarate-associated adverse reactions.

7.7 Drugs Affecting Renal Function

Since tenofovir is primarily eliminated by the kidneys *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*, coadministration of tenofovir disoproxil fumarate with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase serum concentrations of tenofovir and/or increase the concentrations of other renally eliminated drugs. Some examples include, but are not limited to cidofovir, acyclovir, adefovir dipivoxil, valacyclovir, ganciclovir, and valganciclovir. Drugs that decrease renal function may also increase serum concentrations of tenofovir.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate

Lamivudine is classified under category C. Tenofovir disoproxil fumarate is classified under category B. There are no adequate and well-controlled studies of the combination of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate in pregnant women. Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Lamivudine

Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical studies conducted in South Africa. The study assessed pharmacokinetics in: 16 women at 36 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, 10 women at 38 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, and 10 women at 38 weeks gestation using lamivudine 300 mg twice daily without other antiretrovirals. These studies were not designed or powered to provide efficacy information. Lamivudine pharmacokinetics in the pregnant women were similar to those seen in non-pregnant adults and in postpartum women. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and umbilical cord serum samples. In a subset of subjects, lamivudine amniotic fluid specimens were collected following natural rupture of membranes. Amniotic fluid concentrations of lamivudine were typically 2 times greater than maternal serum levels and ranged from 1.2 to 2.5 mcg/mL (150 mg twice daily) and 2.1 to 5.2 mcg/mL (300 mg twice daily). It is not known whether risks of adverse events associated with lamivudine are altered in pregnant women compared with other HIV-1-infected patients.

Animal reproduction studies performed at oral doses up to 130 and 60 times the adult dose in rats and rabbits, respectively, revealed no evidence of teratogenicity due to lamivudine. Increased early embryolethality occurred in rabbits at exposure levels similar to those in humans. However, there was no indication of this effect in rats at exposure levels up to 35 times those in humans. Based on animal studies, lamivudine crosses the placenta and is transferred to the fetus. *[see Non clinical Toxicology (13.2)]*.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Animal Data: Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 14 and 19 times the human dose based on body surface area comparisons and revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to tenofovir.

8.3 Nursing Mothers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-l infection. Because of both the potential for HIV-1 transmission and serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate.

Lamivudine: Lamivudine is excreted into human milk. Samples of breast milk obtained from 20 mothers receiving lamivudine monotherapy (300 mg twice daily) or combination therapy (150 mg lamivudine twice daily and 300 mg zidovudine twice daily) had measurable concentrations of lamivudine.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: Samples of breast milk obtained from five HIV-1 infected mothers in the first post-partum week show that tenofovir is excreted in human milk at low levels. The impact of this exposure in breastfed infants is unknown.

8.4 Pediatric Use

Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should only be administered to HIV-1 infected patients older than 16 years of age with body weight greater than or equal to 35 kg (77 lb). Because they are a fixed-dose combination formulation, it cannot be adjusted for patients of lower age and weight. Safety and efficacy have not been established in pediatric patients less than 16 years of age or weighing less than 35 kg *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.5 Geriatric Use

Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: Clinical trials of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for the elderly patient should be cautious, keeping in mind the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Patients with impaired renal function

Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended for patients with impaired renal function (i.e., creatinine clearance less than 50 mL/min) or patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis because it is a fixed-dose combination formulation that cannot be adjusted.

10 OVERDOSAGE

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity, and standard supportive treatment applied as necessary.

Lamivudine

There is no known antidote for lamivudine. One case of an adult ingesting 6 g of lamivudine was reported; there were no clinical signs or symptoms noted and hematologic tests remained normal. Two cases of pediatric overdose were reported in ACTG300. One case involved a single dose of 7 mg/kg of lamivudine; the second case involved use of 5 mg/kg of lamivudine twice daily for 30 days. There were no clinical signs or symptoms noted in either case. Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) hemodialysis, continuous ambulatory-peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous hemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Limited clinical experience at doses higher than the therapeutic dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg is available. In Study 901, 600 mg tenofovir disoproxil fumarate was administered to 8 subjects orally for 28 days. No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known.

Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. Following a single 300 mg dose of tenofovir disoproxil fumarate, a four-hour hemodialysis session removed approximately 10% of the administered tenofovir dose.

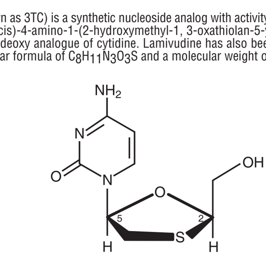
11 DESCRIPTION

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets are fixed-dose combination tablets containing lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. Lamivudine (also known as 3TC) belongs to the synthetic nucleoside analog class of antiretroviral drugs. Tenofovir disoproxil fumarate (a prodrug of tenofovir is converted in vivo to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5'-monophosphate. Both lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate exhibit inhibitory activity against HIV-1 reverse transcriptase.

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets are for oral administration. Each film coated tablet contains 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate, (which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil), as active ingredients. The tablets also include the following inactive ingredients: lactose monohydrate, corn starch, croscarmellose sodium, povidone, isopropyl alcohol, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal silicon dioxide, FD&C Blue #2/ indigo caramine AL, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide and triacetin.

Lamivudine

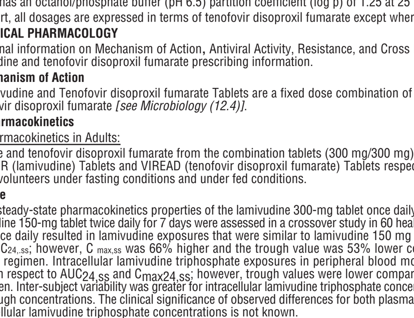
Lamivudine (also known as 3TC) is a synthetic nucleoside analog with activity against HIV-1 and HBV. The chemical name of lamivudine is (2R, cis)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1, 3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one. Lamivudine is the (-) enantiomer of a dideoxy analogue of cytidine. Lamivudine has also been referred to as (-) 2', 3'-dideoxy, 3'-thiacytidine. It has a molecular formula of $C_8H_{11}N_3O_3S$ and a molecular weight of 229.3. It has the following structural formula:



Lamivudine is a white to off-white crystalline solid with a solubility of approximately 70 mg/mL in water at 20°C.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Tenofovir disoproxil fumarate is a fumaric acid salt of the bis-isopropoxycarbonyloxymethyl ester derivative of tenofovir. The chemical name of tenofovir disoproxil fumarate is 9-[(R)-2 [[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]methoxy]phosphinyl]methoxy] propyl] adenine fumarate (1:1). It has a molecular formula of $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ and a molecular weight of 635.52. It has the following structural formula:



Tenofovir disoproxil fumarate is a white to off-white crystalline powder with a solubility of 13.4 mg/mL in distilled water at 25°C. It has an octanol/phosphate buffer (pH 6.5) partition coefficient (log p) of 1.25 at 25 °C.

In this insert, all dosages are expressed in terms of tenofovir disoproxil fumarate except where otherwise noted.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

For additional information on Mechanism of Action, Antiviral Activity, Resistance, and Cross Resistance, please consult the lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate prescribing information.

12.1 Mechanism of Action

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets are a fixed dose combination of antiviral drugs lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate *[see Microbiology (12.4)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics in Adults:

Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate from the combination tablets (300 mg/300 mg) were bioequivalent to that from EPIVIR (lamivudine) Tablets and VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets respectively, when administered to healthy volunteers under fasting conditions and under fed conditions.

Lamivudine

The steady-state pharmacokinetics properties of the lamivudine 300-mg tablet once daily for 7 days compared with the lamivudine 150-mg tablet twice daily for 7 days were assessed in a crossover study in 60 healthy volunteers. Lamivudine 300 mg once daily resulted in lamivudine exposures that were similar to lamivudine 150 mg twice daily with respect to plasma $AUC_{24,ss}$; however, $C_{max,ss}$ was 66% higher and the trough value was 53% lower compared with the 150-mg twice-daily regimen. Intracellular lamivudine triphosphate exposures in peripheral blood mononuclear cells were also similar with respect to $AUC_{24,ss}$ and $C_{max24,ss}$; however, trough values were lower compared with the 150-mg twice-daily regimen. Inter-subject variability was greater for intracellular lamivudine triphosphate concentrations versus lamivudine plasma trough concentrations. The clinical significance of observed differences for both plasma lamivudine concentrations and intracellular lamivudine triphosphate concentrations is not known.

Absorption and Bioavailability: Lamivudine was rapidly absorbed after oral administration in HIV-1-infected patients. Absolute bioavailability in 12 adult patients was 86% ± 16% (mean ± SD) for the 150-mg tablet and 87% ± 13% for the oral solution. After oral administration of 2 mg/kg twice a day to 9 adults with HIV-1, the peak serum lamivudine concentration (C_{max}) was 1.5 ± 0.5 mcg/mL (mean ± SD). The area under the plasma concentration versus time curve (AUC) and C_{max} increased in proportion to oral dose over the range from 0.25 to 10 mg/kg.

The accumulation ratio of lamivudine in HIV-1-positive asymptomatic adults with normal renal function was 1.50 following 15 days of oral administration of 2 mg/kg twice daily.

Effects of Food on Oral Absorption: An investigational 25-mg dosage form of lamivudine was administered orally to 12 asymptomatic, HIV-1-infected patients on 2 occasions, once in the fasted state and once with food (1,099 kcal; 75 grams fat, 34 grams protein, 72 grams carbohydrate). Absorption of lamivudine was slower in the fed state (T_{max}: 3.2 ± 1.3 hours) compared with the fasted state (T_{max}: 0.9 ± 0.3 hours); C_{max} in the fed state was 40% ± 23% (mean ± SD) lower than in the fasted state. There was no significant difference in systemic exposure (AUC_∞) in the fed and fasted states; therefore, lamivudine tablets may be administered with or without food.

Distribution: The apparent volume of distribution after IV administration of lamivudine to 20 patients was 1.3 ± 0.4 L/kg, suggesting that lamivudine distributes into extravascular spaces. Volume of distribution was independent of dose and did not correlate with body weight.

Binding of lamivudine to human plasma proteins is low (<36%). *In vitro* studies showed that over the concentration range of 0.1 to 100 mcg/mL, the amount of lamivudine associated with erythrocytes ranged from 53% to 57% and was independent of concentration.

Metabolism: Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. In man, the only known metabolite of lamivudine is the trans-sulfoxide metabolite. Within 12 hours after a single oral dose of lamivudine in 6 HIV-I-infected adults, 5.2% ± 1.4% (mean ± SD) of the dose was excreted as the trans-sulfoxide metabolite in the urine. Serum concentrations of this metabolite have not been determined.

Elimination: The majority of lamivudine is eliminated unchanged in urine by active organic cationic secretion. In 9 healthy subjects given a single 300-mg oral dose of lamivudine, renal clearance was 199.7 ± 56.9 mL/min (mean ± SD). In 20 HIV-I-infected patients given a single IV dose, renal clearance was 280.4 ± 75.2 mL/min (mean ± SD), representing 71% ± 16% (mean ± SD) of total clearance of lamivudine.

In most single-dose studies in HIV-1-infected patients, HBV-infected patients, or healthy subjects with serum sampling for 24 hours after dosing, the observed mean elimination half-life ($t_{1/2}$) ranged from 5 to 7 hours. In HIV-1-infected patients, total clearance was 398.5 ± 69.1 mL/min (mean ± SD). Oral clearance and elimination half-life were independent of dose and body weight over an oral dosing range from 0.25 to 10 mg/kg.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

The pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate have been evaluated in healthy volunteers and HIV-1 infected individuals. Tenofovir pharmacokinetics are similar between these populations.

Absorption

Tenofovir disoproxil fumarate is a water soluble diester prodrug of the active ingredient tenofovir. The oral bioavailability of tenofovir from tenofovir disoproxil fumarate in fasted subjects is approximately 25%. Following oral administration of a single dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg to HIV-1 infected subjects in the fasted state, maximum serum concentrations (C_{max}) are achieved in 1.0 ± 0.4 hrs. C_{max} and AUC values are 0.30 ± 0.09 mcg/mL and 2.29 ± 0.69 mcg•hr/mL, respectively.

The pharmacokinetics of tenofovir are dose proportional over a tenofovir disoproxil fumarate dose range of 75 to 600 mg and are not affected by repeated dosing.

Distribution

In vitro binding of tenofovir to human plasma or serum proteins is less than 0.7 and 7.2%, respectively, over the tenofovir concentration range 0.01 to 25 mcg/mL. The volume of distribution at steady-state is 1.3 ± 0.6 L/kg and 1.2 ± 0.4 L/kg, following intravenous administration of tenofovir 1.0 mg/kg and 3.0 mg/kg.

Metabolism and Elimination

In vitro studies indicate that neither tenofovir disoproxil nor tenofovir are substrates of CYP enzymes.

Following IV administration of tenofovir, approximately 70 to 80% of the dose is recovered in the urine as unchanged tenofovir within 72 hours of dosing. Following single dose, oral administration of tenofovir disoproxil fumarate, the terminal elimination half-life of tenofovir is approximately 17 hours. After multiple oral doses of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily (under fed conditions), 32 ± 10% of the administered dose is recovered in urine over 24 hours.

Tenofovir is eliminated by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. There may be competition for elimination with other compounds that are also renally eliminated.

Effects of Food on Oral Absorption

Administration of tenofovir disoproxil fumarate following a high-fat meal (~700 to 1000 kcal containing 40 to 50% fat) increases the oral bioavailability, with an increase in tenofovir $AUC_{0-\infty}$ of approximately 40% and an increase in C_{max} of approximately 14%. However, administration of tenofovir disoproxil fumarate with a light meal did not have a significant effect on the pharmacokinetics of tenofovir when compared to fasted administration of the drug. Food delays the time to tenofovir C_{max} by approximately 1 hour. C_{max} and AUC of tenofovir are 0.33 ± 0.12 mcg/mL and 3.32 ± 1.37 mcg•hr/mL following multiple doses of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily in the fed state, when meal content was not controlled.

Effect of Food on Absorption of Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets: Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate from the combination tablets (300 mg/300 mg) were bioequivalent to that from EPIVIR (lamivudine) Tablets and VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets respectively, when administered to healthy volunteers under fasted and under fed conditions. Thus, the combination tablets have the same dosing instructions as EPIVIR tablets and VIREAD tablets, which can be administered with or without food.

Special Populations

Patients with Impaired Renal Function: *See Use in Specific Populations (8.6)*

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets are not recommended for patients with impaired renal function (i.e., Creatinine clearance less than 50 mL/min) or patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis because they are a fixed dose combination formulation that cannot be adjusted.

Patients with Hepatic Impairment

Lamivudine: The pharmacokinetic properties of lamivudine have been determined in adults with impaired hepatic function. Pharmacokinetic parameters were not altered by diminishing hepatic function; therefore, no dose adjustment for lamivudine is required for patients with impaired hepatic function. Safety and efficacy of lamivudine have not been established in the presence of decompensate liver disease.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: The pharmacokinetics of tenofovir following a 300 mg single dose of tenofovir disoproxil fumarate have been studied in non-HIV infected subjects with moderate to severe hepatic impairment. There were no substantial alterations in tenofovir pharmacokinetics in subjects with hepatic impairment compared with unimpaired subjects. No change in tenofovir disoproxil fumarate dosing is required in patients with hepatic impairment.

Pediatric Patients

Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate should not be administered to HIV-1 infected pediatric patients less than 16 years of age or weighing less than 35 kg (less than 77 lb).

Geriatric Patients

The pharmacokinetics of lamivudine and tenofovir after administration of lamivudine and tenofovir to patients over 65 years of age have not been studied *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Gender

Lamivudine: There are no significant gender differences in lamivudine pharmacokinetics.
Tenofovir Disoproxil Fumarate: Tenofovir pharmacokinetics are similar in male and female subjects.

Race

Lamivudine: There are no significant racial differences in lamivudine pharmacokinetics.
Tenofovir Disoproxil Fumarate: There were insufficient numbers from racial and ethnic groups other than Caucasian to adequately determine potential pharmacokinetic differences among these populations.

Assessment of Drug Interactions: *See Drug Interactions (7)*

No drug interaction studies have been conducted using lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets

Lamivudine

Interferon Alfa: There was no significant pharmacokinetic interaction between lamivudine and interferon alfa in a study of 19 healthy male subjects *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Ribavirin: In vitro data indicate ribavirin reduces phosphorylation of lamivudine, stavudine, and zidovudine. However, no pharmacokinetic (e.g., plasma concentrations or intracellular triphosphorylated active metabolite concentrations) or pharmacodynamic (e.g., loss of HIV-I/HCV virologic suppression) interaction was observed when ribavirin and lamivudine (n = 18), stavudine (n = 10), or zidovudine (n = 6) were coadministered as part of a multi-drug regimen to HIV-I/HCV co-infected patients *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Trimethoprim/Sulfamethoxazole: Lamivudine and TMP/SMX were coadministered to 14 HIV-1-positive patients in a single-center, open-label, randomized, crossover study. Each patient received treatment with a single 300-mg dose of lamivudine and TMP 160 mg/SMX 800 mg once a day for 5 days with concomitant administration of lamivudine 300 mg with the fifth dose in a crossover design. Coadministration of TMP/SMX with lamivudine resulted in an increase of 43% ± 23% (mean ± SD) in lamivudine AUC_∞, a decrease of 29% ± 13% in lamivudine oral clearance, and a decrease of 30% ± 36% in lamivudine renal clearance. The pharmacokinetic properties of TMP and SMX were not altered by coadministration with lamivudine *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Zidovudine: No clinically significant alterations in lamivudine or zidovudine pharmacokinetics were observed in 12 asymptomatic HIV-I-infected adult patients given a single dose of zidovudine (200 mg) in combination with multiple doses of lamivudine (300 mg q 12 hr) *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

At concentrations substantially higher (~300-fold) than those observed *in vivo*, tenofovir did not inhibit *in vitro* drug metabolism mediated by any of the following human CYP isoforms: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, or CYP2E1. However, a small (6%) but statistically significant reduction in metabolism of CYP1A substrate was observed. Based on the results of *in vitro* experiments and the known elimination pathway of tenofovir, the potential for CYP mediated interactions involving tenofovir with other medicinal products is low.

Tenofovir disoproxil fumarate has been evaluated in healthy volunteers in combination with other antiretroviral and potential concomitant drugs. Tables 5 and 6 summarize pharmacokinetic effects of coadministered drug on tenofovir pharmacokinetics and effects of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics of coadministered drug. No clinically significant drug interactions have been observed between tenofovir disoproxil fumarate and efavirenz, methadone, nelfinavir, oral contraceptives, or ribavirin.

Table 5 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Tenofovir[a] in the Presence of the Coadministered Drug

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	N	% Change of Tenofovir Pharmacokinetic Parameters[b] (90% CI)		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Abacavir	300 once	8	⇔	⇔	NC
Atazanavir[c]	400 once daily x 14 days	33	↑14 (↑8 to ↑20)	↑24 (↑21 to ↑28)	↑22 (↑15 to ↑30)
Didanosine[d]	250 or 400 once daily x 7 days	14	⇔	⇔	⇔
Emtricitabine	200 once daily x 7 days	17	⇔	⇔	⇔
Entecavir	1 mg once daily x 10 days	28	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800 three times daily x 7 days	13	↑14 (↓3 to ↑33)	⇔	⇔
Lamivudine	150 twice daily x 7 days	15	⇔	⇔	⇔
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 twice daily x 14 days	24	⇔	↑32 (↑25 to ↑38)	↑51 (↑37 to ↑66)
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100 twice daily x 14 days	35	⇔	⇔	↑23 (↑16 to ↑30)
Tacrolimus	0.05 mg/kg twice daily x 7 days	21	↑13 (↑1 to ↑27)	⇔	⇔

a. Subjects received tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily.
b. Increase = ↑; Decrease = ↓; No Effect = ⇔; NC = Not Calculated
c. Reyataz (atazanavir sulfate) Prescribing Information
d. Subjects received didanosine buffered tablets

Table 6 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Tenofovir disoproxil fumarate

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	N	% Change of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters[a] (90%CI)		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Abacavir	300 once	8	↑12 (↓1 to ↑26)	⇔	NA
Atazanavir[b]	400 once daily x 14 days	34	↓21 (↓27 to ↓14)	↓25 (↓30 to ↓19)	↓40 (↓48 to ↓32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/ Ritonavir 300/100 once daily x 42 days	10	↓28 (↓50 to ↑5)	↓25[c] (↓42 to ↓3)	↓23[c] (↓46 to ↑10)
Didanosine[d]	250 once, simultaneously with tenofovir disoproxil fumarate and a light meal[e]	33	↓20[f] (↓32 to ↓7)	⇔	NA
Emtricitabine	200 once daily x 7 days	17	⇔	⇔	↑20 (↑12 to ↑29)
Entecavir	1 mg once daily x 10 days	28	⇔	↑13 (↑11 to ↑15)	⇔
Indinavir	800 three times daily x 7 days	12	↓11 (↓30 to ↑12)	⇔	⇔
Lamivudine	150 twice daily x 7 days	15	↓24 (↓34 to ↓12)	⇔	⇔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 twice daily x14 days	24	⇔	⇔	⇔
Ritonavir			⇔	⇔	⇔
Saquinavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100 twice daily x 14 days	32	↑22 (↑6 to ↑41)	↑29[g] (↑12 to ↑48)	↑49[g] (↑23 to ↑76)
Ritonavir			⇔	⇔	↑23 (↑3 to ↑46)
Tacrolimus	0.05 mg/kg twice daily x 7 days	21	⇔	⇔	⇔

a. Increase = ↑; Decrease = ↓; No Effect = ⇔; NA = Not Applicable
b. Reyataz (atazanavir sulfate) Prescribing Information
c. In HIV-infected subjects, addition of tenofovir DF to atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg, resulted in AUC and Cmin values of atazanavir that were 2.3- and 4-fold higher than the respective values observed for atazanavir 400 mg when given alone.
d. Videx EC (didanosine) Prescribing Information. Subjects received didanosine enteric-coated capsules.
e. 373 kcal, 8.2 fat
f. Compared with didanosine (enteric-coated) 400 mg administered alone under fasting conditions.
g. Increases in AUC and Cmin are not expected to be clinically relevant; hence no dose adjustments are required when tenofovir DF and ritonavir-boosted saquinavir are coadministered.

Coadministration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine should be undertaken with caution *[See Drug Interactions (7.4)]*. When administered with multiple doses of tenofovir disoproxil fumarate, the C_{max} and AUC of didanosine 400 mg increased significantly. The mechanism of this interaction is unknown. When didanosine 250 mg enteric-coated capsules were administered with tenofovir disoproxil fumarate, systemic exposures to didanosine were similar to those seen with the 400 mg enteric-coated capsules alone under fasted conditions.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Lamivudine

Intracellularly, lamivudine is phosphorylated to its active 5'-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (3TC-TP). The principal mode of action of 3TC-TP is the inhibition of HIV-1 reverse transcriptase (RT) via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue into viral DNA. 3TC-TP is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α, β, and γ.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Tenofovir disoproxil fumarate is an acyclic nucleoside phosphonate diester analog of adenosine monophosphate. Tenofovir disoproxil fumarate requires initial diester hydrolysis for conversion to tenofovir and subsequent phosphorylations by cellular enzymes to form tenofovir diphosphate, an obligate chain terminator. Tenofovir diphosphate inhibits the activity of HIV-1 reverse transcriptase and HBV reverse transcriptase by competing with the natural substrate deoxyadenosine 5'-triphosphate and, after incorporation into DNA, by DNA chain termination. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α, β, and mitochondrial DNA polymerase γ.

Antiviral Activity

Lamivudine

The antiviral activity of lamivudine against HIV-I was assessed in a number of cell lines (including monocytes and fresh human peripheral blood lymphocytes) using standard susceptibility assays. EC_{50} values (50% effective concentrations) were in the range of 0.003 to 15μM (μM = 0.23 mcg/mL). HIV-l from therapy-naive subjects with no amino acid substitutions associated with resistance gave median EC_{50} values of 0.429 μM (range: 0.200 to 2.007 μM) from Virco (n = 92 baseline samples from COLA40263) and 2.35 μM (1.37 to 3.68 M) from Monogram Biosciences (n = 135 baseline samples from ESS30009). The EC_{50} values of lamivudine against different HIV-l clades (A-G) ranged from 0.001 to 0.120 μM, and against HIV-2 isolates from 0.003 to 0.120 μM in peripheral blood mononuclear cells. Ribavirin (50 μM) decreased the anti-HIV-1 activity of lamivudine by 3.5 fold in MT-4 cells. In HIV-1-infected MT-4 cells, lamivudine in combination with zidovudine at various ratios exhibited synergistic antiretroviral activity. Please see the full prescribing information for EPIVIR-HBV (lamivudine) for information regarding the inhibitory activity of lamivudine against HBV.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

The antiviral activity of tenofovir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, primary monocyte/macrophage cells and peripheral blood lymphocytes. The EC_{50} (50% effective concentration) values for tenofovir were in the range of 0.04 μM to 8.5 μM. In drug combination studies of tenofovir with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (delavirdine, efavirenz, nevirapine), and protease inhibitors (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), additive to synergistic effects were observed. Tenofovir displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, and O (EC_{50} values ranged from 0.5 μM to 2.2 μM) and strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 1.6 μM to 5.5 μM).

Resistance

Lamivudine

Lamivudine-resistant variants of HIV-1 have been selected in cell culture. Genotypic analysis showed that the resistance was due to a specific amino acid substitution in the HIV-1 reverse transcriptase at codon 184 changing the methionine to either isoleucine or valine (M184V/I).

HIV-1 strains resistant to both lamivudine and zidovudine have been isolated from patients. Susceptibility of clinical isolates to lamivudine and zidovudine was monitored in controlled clinical trials. In patients receiving lamivudine monotherapy or combination therapy with lamivudine plus zidovudine, HIV-1 isolates from most patients became phenotypically and genotypically resistant to lamivudine within 12 weeks. In some patients harboring zidovudine-resistant virus at baseline, phenotypic sensitivity to zidovudine was restored by 12 weeks of treatment with lamivudine and zidovudine. Combination therapy with lamivudine plus zidovudine delayed the emergence of mutations conferring resistance to zidovudine.

Lamivudine-resistant HBV isolates develop substitutions (rtM204V/I) in the YMDD motif of the catalytic domain of the viral reverse transcriptase. rtM204V/I substitutions are frequently accompanied by other substitutions (rtV173L, rtL180M) which enhance the level of lamivudine resistance or act as compensatory mutations improving replication efficiency. Other substitutions detected in lamivudine-resistant HBV isolates include: rtL80I and rtA181T. Similar HBV mutants have been reported in HIV-1-infected patients who received lamivudine-containing antiretroviral regimens in the presence of concurrent infection with hepatitis B virus *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to tenofovir have been selected in cell culture. These viruses expressed a K65R substitution in reverse transcriptase and showed a 2 to 4 fold reduction in susceptibility to tenofovir.

In Study 903 of treatment-naïve subjects (tenofovir disoproxil fumarate + lamivudine + efavirenz versus stavudine + lamivudine + efavirenz) *[See Clinical Studies (14.1)]*, genotypic analyses of isolates from subjects with virologic failure through Week 144 showed development of efavirenz and lamivudine resistance-associated substitutions to occur most frequently and with no difference between the treatment arms. The K65R substitution occurred in 8/47 (17%) analyzed patient isolates on the tenofovir disoproxil fumarate arm and in 2/49 (4%) analyzed patient isolates on the stavudine arm. Of the 8 subjects whose virus developed K65R in the tenofovir disoproxil fumarate arm through 144 weeks, 7 of these occurred in the first 48 weeks of treatment and one at Week 96. Other substitutions resulting in resistance to tenofovir disoproxil fumarate were not identified in this trial.

In Study 934 of treatment-naïve subjects (tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine + efavirenz versus zidovudine (AZT)/lamivudine (3TC) + efavirenz), genotypic analysis performed on HIV-1 isolates from all confirmed virologic failure subjects with greater than 400 copies/mL of HIV-1 RNA at Week 144 or early discontinuation showed development of efavirenz resistance-associated substitutions occurred most frequently and was similar between the two treatment arms. The M184V substitution, associated with resistance to emtricitabine and lamivudine, was observed in 2/19 analyzed subject isolates in the tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine group and in 10/29 analyzed subject isolates in the zidovudine/lamivudine group. Through 144 weeks of Study 934, no subjects have developed a detectable K65R substitution in their HIV-1 as analyzed through standard genotypic analysis.

Cross-Resistance

Lamivudine

Lamivudine-resistant HIV-1 mutants were cross-resistant to didanosine (ddI) and zalcitabine (ddC). In some patients treated with zidovudine plus didanosine or zalcitabine, isolates resistant to multiple reverse transcriptase inhibitors, including lamivudine, have emerged.

Genotypic and Phenotypic Analysis of On-Therapy HIV-1 Isolates From Patients With Virologic Failure: *Study EPV20001:* Fifty-three of 554 (10%) subjects enrolled in EPV20001 were identified as virological failures (plasma HIV-I RNA level ≥400 copies/mL) by Week 48. Of the 53 failures, 28 subjects were randomized to the lamivudine once-daily treatment group and 25 to the lamivudine twice-daily treatment group. The median baseline plasma HIV-I RNA levels of subjects in the lamivudine once-daily group and lamivudine twice-daily group were 4.9 $\log_{10}$ copies/mL and 4.6 $\log_{10}$ copies/mL, respectively.

Genotypic analysis of on-therapy isolates from 22 subjects identified as virologic failures in the lamivudine once-daily group showed:

- isolates from 0/22 subjects contained treatment-emergent zidovudine resistance-associated amino acid substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, or K219Q/E)
- isolates from 10/22 patients contained treatment-emergent efavirenz resistance-associated amino acid substitutions (L100I, K101E, K103N, V108I, or Y181C)
- isolates from 8/22 subjects contained a treatment-emergent lamivudine resistance-associated amino acid substitution (M184I or M184V).

Phenotypic analysis of baseline-matched on-therapy HIV-l isolates from subjects (n =13) receiving lamivudine once daily showed:

- isolates from 12/13 subjects were susceptible to zidovudine
- isolates from 8/13 subjects exhibited a 25- to 295-fold decrease in susceptibility to efavirenz
- isolates from 7/13 subjects showed an 85- to 299-fold decrease in susceptibility to lamivudine.

Study EPV40001: Fifty patients received zidovudine 300 mg twice daily plus abacavir 300 mg twice daily plus lamivudine 300 mg once daily and 50 subjects received zidovudine 300 mg plus abacavir 300 mg plus lamivudine 150 mg all twice daily. The median baseline plasma HIV-1 RNA levels for subjects in the 2 groups were 4.79 $\log_{10}$ copies/mL and 4.83 $\log_{10}$ copies/mL, respectively. Fourteen of 50 subjects in the lamivudine once-daily treatment group and 9 of 50 subjects in the lamivudine twice-daily group were identified as virologic failures.

Genotypic analysis of on-therapy HIV-1 isolates from subjects (n = 9) in the lamivudine once-daily treatment group showed that isolates from 6 subjects had an abacavir and/or lamivudine resistance-associated substitution M184V alone. On-therapy isolates from subjects (n = 6) receiving lamivudine twice daily showed that isolates from 2 subjects had M184V alone, and isolates from 2 subjects harbored the M184V substitution in combination with zidovudine resistance-associated amino acid substitutions.

Phenotypic analysis of on-therapy isolates from subjects (n = 6) receiving lamivudine once daily showed that HIV-l isolates from 4 subjects exhibited a 32- to 53-fold decrease in susceptibility to lamivudine. HIV-1 isolates from these 6 subjects were susceptible to zidovudine.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Cross-resistance among certain reverse transcriptase inhibitors has been recognized. The K65R substitution selected by tenofovir is also selected in some HIV-1 infected subjects treated with abacavir, didanosine, or zalcitabine. HIV-1 isolates with this mutation also show reduced susceptibility to emtricitabine and lamivudine. Therefore, cross-resistance among these drugs may occur in patients whose virus harbors the K65R substitution. HIV-1 isolates from subjects (N=20) whose HIV-1 expressed a mean of 3 zidovudine-associated reverse transcriptase substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, or K219Q/E/N), showed a 3.1-fold decrease in the susceptibility to tenofovir.

In Studies 902 and 907 conducted in treatment-experienced subjects (tenofovir disoproxil fumarate + Standard Background Therapy (SBT) compared to Placebo + SBT), 14/304 (5%) of the tenofovir disoproxil fumarate-treated subjects with virologic failure through Week 96 had greater than 1.4-fold (median 2.7-fold) reduced susceptibility to tenofovir. Genotypic analysis of the baseline and failure isolates showed the development of the K65R substitution in the HIV-1 reverse transcriptase gene.

The virologic response to tenofovir disoproxil fumarate therapy has been evaluated with respect to baseline viral genotype (N=222) in treatment-experienced subjects participating in Studies 902 and 907. In these clinical trials, 94% of the participants evaluated had baseline HIV-1 isolates expressing at least one NRTI mutation. Virologic responses for subjects in the genotype substudy were similar to the overall trial results.

Several exploratory analyses were conducted to evaluate the effect of specific substitutions and substitutional patterns on virologic outcome. Because of the large number of potential comparisons, statistical testing was not conducted. Varying degrees of cross-resistance of tenofovir disoproxil fumarate to pre-existing zidovudine resistance-associated substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, or K219Q/E/N) were observed and appeared to depend on the type and number of specific substitutions. Tenofovir disoproxil fumarate-treated subjects whose HIV-1 expressed 3 or more zidovudine resistance-associated substitutions that included either the M41L or L210W reverse transcriptase substitution showed reduced responses to tenofovir disoproxil fumarate therapy; however, these responses were still improved compared with placebo. The presence of the D67N, K70R, T215Y/F, or K219Q/E/N substitution did not appear to affect responses to tenofovir disoproxil fumarate therapy. Subjects whose virus expressed an L74V substitution without zidovudine resistance associated substitutions (N=8) had reduced response to tenofovir disoproxil fumarate. Limited data are available for subjects whose virus expressed a Y115F substitution (N=3), Q151M substitution (N=2), or T69 insertion (N=4), all of whom had a reduced response.

In the protocol defined analyses, virologic response to tenofovir disoproxil fumarate was not reduced in subjects with HIV-1 that expressed the abacavir/emtricitabine/lamivudine resistance-associated M184V substitution. HIV-1 RNA responses among these subjects were durable through Week 48.

Studies 902 and 907 Phenotypic Analyses

Phenotypic analysis of baseline HIV-1 from treatment-experienced subjects (N=100) demonstrated a correlation between baseline susceptibility to tenofovir disoproxil fumarate and response to tenofovir disoproxil fumarate therapy. Table 7 summarizes the HIV-1 RNA response by baseline tenofovir disoproxil fumarate susceptibility.

Table 7 HIV-1 RNA Response at Week 24 by Baseline Tenofovir disoproxil fumarate Susceptibility (Intent-To-Treat)[a]

Baseline Tenofovir disoproxil fumarate Susceptibility[b]	Change in HIV-1 RNA[c] (N)
<1	-0.74 (35)
>1 and ≤3	-0.56 (49)
>3 and ≤4	-0.3 (7)
>4	-0.12 (9)

a. Tenofovir susceptibility was determined by recombinant phenotypic Antivirogram assay (Virco).
b. Fold change in susceptibility from wild-type.
c. Average HIV-1 RNA change from baseline through Week 24 ($DAVG_{24}$) in $\log_{10}$ copies/mL.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Lamivudine: Long-term carcinogenicity studies with lamivudine in mice and rats showed no evidence of carcinogenic potential at exposures up to 10 times (mice) and 58 times (rats) those observed in humans at the recommended therapeutic dose for HIV-l infection. Lamivudine was not active in a microbial mutagenicity screen or an *in vitro* cell transformation assay, but showed weak *in vitro* mutagenic activity in a cytogenetic assay using cultured human lymphocytes and in the mouse lymphoma assay. However, lamivudine showed no evidence of *in vivo* genotoxic activity in the rat at oral doses of up to 2,000 mg/kg, producing plasma levels of 35 to 45 times those in humans at the recommended dose for HIV-l infection. In a study of reproductive performance, lamivudine administered to rats at doses up to 4,000 mg/kg/day, producing plasma levels 47 to 70 times those in humans, revealed no evidence of impaired fertility and no effect on the survival, growth, and development to weaning of the offspring.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Long-term oral carcinogenicity studies of tenofovir disoproxil fumarate in mice and rats were carried out at exposures up to approximately 16 times (mice) and 5 times (rats) those observed in humans at the therapeutic dose for HIV-1 infection. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at exposures 16 times that in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings at exposures up to 5 times that observed in humans at the therapeutic dose.

Tenofovir disoproxil fumarate was mutagenic in the *in vitro* mouse lymphoma assay and negative in an *in vitro* bacterial mutagenicity test (Ames test). In an *in vivo* mouse micronucleus assay, tenofovir disoproxil fumarate was negative when administered to male mice.

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when tenofovir disoproxil fumarate was administered to male rats at a dose equivalent to 10 times the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for 15 days prior to mating through day seven of gestation. There was, however, an alteration of the estrous cycle in female rats.

13.2 Reproductive Toxicology Studies

Lamivudine: Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at orally administered doses up to 4,000 mg/kg/day and 1,000 mg/kg/day, respectively, producing plasma levels up to approximately 35 times that for the adult HIV dose. No evidence of teratogenicity due to lamivudine was observed. Evidence of early embryolethality was seen in the rabbit at exposure levels similar to those observed in humans, but there was no indication of this effect in the rat at exposure levels up to 35 times those in humans. Studies in pregnant rats and rabbits showed that lamivudine is transferred to the fetus through the placenta.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Tenofovir disoproxil fumarate: Tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate administered in toxicology studies to rats, dogs, and monkeys at exposures (based on AUCs) greater than or equal to 6 fold those observed in humans caused bone toxicity. In monkeys the bone toxicity was diagnosed as osteomalacia. Osteomalacia observed in monkeys appeared to be reversible upon dose reduction or discontinuation of tenofovir. In rats and dogs, the bone toxicity manifested as reduced bone mineral density. The mechanism(s) underlying bone toxicity is unknown.

Evidence of renal toxicity was noted in 4 animal species. Increases in serum creatinine, BUN, glycosuria, proteinuria, phosphaturia, and/or calciuria and decreases in serum phosphate were observed to varying degrees in these animals. These toxicities were noted at exposures (based on AUCs) 2 to 20 times higher than those observed in humans. The relationship of the renal abnormalities, particularly the phosphaturia, to the bone toxicity is not known.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Efficacy in Patients with HIV-1 Infection

Treatment-Naïve Adult Patients

Study 903

Data through 144 weeks are reported for Study 903, a double-blind, active-controlled multicenter trial comparing tenofovir disoproxil fumarate (300 mg once daily) administered in combination with lamivudine and efavirenz versus stavudine (d4T), lamivudine, and efavirenz in 600 antiretroviral-naïve subjects. Subjects had a mean age of 36 years (range 18 to 64), 74% were male, 64% were Caucasian and 20% were Black. The mean baseline CD4⁺ cell count was 279 cells/mm³ (range 3 to 956) and median baseline plasma HIV-1 RNA was 77,600 copies/mL (range 417 to 5,130,000). Subjects were stratified by baseline HIV-1 RNA and CD4⁺ cell count. Forty-three percent of subjects had baseline viral loads >100,000 copies/mL and 39% had CD4⁺ cell counts <200 cells/mm³. Treatment outcomes through 48 and 144 weeks are presented in Table 8.

Table 8 Outcomes of Randomized Treatment at Week 48 and 144 (Study 903)

Outcomes	At Week 48		At Week 144	
	Tenofovir disoproxil fumarate + 3TC + EFV (N=299)	d4T + 3TC + EFV (N=301)	Tenofovir disoproxil fumarate + 3TC + EFV (N=299)	d4T +3TC + EFV (N=301)
Responder[a]	79%	82%	68%	62%
Virologic failure[b]	6%	4%	10%	8%
Rebound	5%	3%	8%	7%
Never suppressed	0%	1%	0%	0%
Added an antiretroviral agent	1%	1%	2%	1%
Death	<1%	1%	<1%	2%
Discontinued due to adverse event	6%	6%	8%	13%
Discontinued for other reasons[c]	8%	7%	14%	15%

a. Subjects achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA <400 copies/mL through Week 48 and 144.
b. Includes confirmed viral rebound and failure to achieve confirmed <400 copies/mL through Week 48 and 44.
c. Includes lost to follow-up, subject's withdrawal, noncompliance, protocol violation and other reasons.

Achievement of plasma HIV-1 RNA concentrations of less than 400 copies/mL at Week 144 was similar between the two treatment groups for the population stratified at baseline on the basis of HIV-1 RNA concentration (> or ≤100,000 copies/mL) and CD4⁺ cell count (< or ≥ 200 cells/mm³). Through 144 weeks of therapy, 62% and 58% of subjects in the tenofovir disoproxil fumarate and stavudine arms, respectively achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA <50 copies/mL. The mean increase from baseline in CD4⁺ cell count was 263 cells/mm³ for the tenofovir disoproxil fumarate arm and 283 cells/mm³ for the stavudine arm.

Through 144 weeks, 11 subjects in the tenofovir disoproxil fumarate group and 9 subjects in the stavudine group experienced a new CDC Class C event.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets are available as tablets. Each tablet contains 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate, which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil and 300 mg of lamivudine USP. The tablets are light blue colored capsule shaped biconvex film coated tablets debossed with '129' on one side and 'H' on other side. They are packaged as follows:

Bottles of 30 tablets (NDC 68554-3049-0)
Bottles of 60 tablets (NDC 68554-3049-1)
Bottles of 100 tablets (NDC 68554-3049-2)
Bottles of 500 tablets (NDC 68554-3049-3)

Store below 30°C.

Keep the bottle tightly closed. Dispense only in original container. Do not use if seal over bottle opening is broken or missing.

Do not use if seal over bottle opening is broken or missing.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Advice for the Patient

Patients should be advised that:

- Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets are not a cure for HIV-1 infection and patients may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections. Patients should remain under the care of a physician when using Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets.
- Patients should avoid doing things that can spread HIV-1 infection to others.
- Do not share needles or other injection equipment.
- Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.
- **Do not have any kind of sex without protection.** Always practice safe sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood.
- **Do not breastfeed.** Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate are excreted in human breast milk. Mothers with HIV-1 should not breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk.
- The long term effects of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are unknown.
- Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are for oral ingestion only.
- Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets should not be discontinued without first informing their physician.
- It is important to take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets on a regular dosing schedule and to avoid missing doses.
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported. Treatment with lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should be suspended in any patient who develops clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (including nausea, vomiting, unusual or unexpected stomach discomfort, and weakness) *[See Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Severe acute exacerbations of hepatitis have been reported in patients who are infected with HBV or coinfected with HBV and HIV-1 and have discontinued lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets *[See Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Patients with HIV-1/HCV co-infection should be informed that hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome, has been reported. Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent. Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended for patients with impaired renal function (i.e., creatinine clearance less than 50 mL/min) or patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis *[See Dosage and Administration (2.2)]*.
- Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be administered in combination with HEPSERA (adefovir dipivoxil) *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be coadministered with other lamivudine-containing, tenofovir-containing, or emtricitabine-containing drugs, including COMBIVIR (lamivudine and zidovudine), EPIVIR or EPIVIR-HBV (lamivudine), EPZICOM (abacavir sulfate and lamivudine), or TRIZIVIR (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine), EMTRIVA (emtricitabine), STRIBILD (cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate), TRUVADA (emtricitabineand tenofovir disoproxil fumarate), ATRIPLA (emtricitabine, efavirenz, and tenofovir disoproxil fumarate) or COMPLERA (rilpivirine, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) *[See Warnings and Precautions (5.3)]*
- Decreases in bone mineral density have been observed with the use of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in patients with HIV. Bone mineral density monitoring should be considered in patients who have a history of pathologic bone fracture or at risk for osteopenia *[See Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Patients should be informed that redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy, including lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate, and that the cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time *[See Warnings and Precautions (5.5)]*.

Manufactured by:
HETERO™
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, India.

PATIENT INFORMATION
Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

Read this Patient Information before you start taking lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets?

Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets can cause serious side effects, including:

1. Build-up of an acid in your blood (lactic acidosis). Lactic acidosis can happen in some people who take lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate, or similar (nucleoside analog) medicines. **Lactic acidosis** is a serious medical emergency that can lead to death.

Lactic acidosis can be hard to identify early, because the symptoms could seem like symptoms of other health problems. **Call your healthcare provider right away if you get the following symptoms which could be signs of lactic acidosis:**

- feeling very weak or tired
- have unusual (not normal) muscle pain
- have trouble breathing
- have stomach pain with
  - nausea (feel sick to your stomach)
  - vomiting
- feel cold, especially in your arms and legs
- feel dizzy or lightheaded
- have a fast or irregular heartbeat

2. Severe liver problems. Severe liver problems can happen in people who take lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate, or similar medicines. In some cases these liver problems can lead to death. Your liver may become large (hepatomegaly) and you may develop fat in your liver (steatosis) when you take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.

Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms of liver problems:

- Your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice).
- dark "tea-colored" urine
- light-colored bowel movements (stools)
- loss of appetite for several days or longer
- nausea
- stomach pain

You may be more likely to get lactic acidosis or severe liver problems if you are female, very overweight (obese), or have been taking lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate, or similar medicines for a long time.

3. Worsening of your Hepatitis B infection. If you have hepatitis B Virus (HBV) infection it may become worse (flare-up) if you take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and then stop it. A "flare-up" is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before.

- Do not let your lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets run out. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are all gone.
- Do not stop taking lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets without first talking to your healthcare provider.
- If you stop taking lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, your healthcare provider will need to check your health often and do regular blood tests to check your HBV infection. Tell your healthcare provider about any new or unusual symptoms you may have after you stop taking lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.

What are Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate tablets?

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate tablets are a prescription medicine used:

- with other antiviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus (HIV) in adults and children older than 16 years of age or weighing at least 35 kg (77 pounds. HIV is the virus that causes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).
  - When used with other HIV medicines, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets may reduce the amount of HIV in your blood (called "viral load"). Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets may also help to increase the number of CD4 (T) cells in your blood which help fight off other infections. Reducing the amount of HIV and increasing the CD4 (T) cell count may improve your immune system. This may reduce your risk of death or infections that can happen when your immune system is weak (opportunistic infections).
  - Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate do not cure HIV infection or AIDS. People taking lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets may still develop infections or other conditions associated with HIV infection.
  - Patients must stay on continuous HIV therapy to control infection and decrease HIV- related illnesses.
  - It is very important that you stay under the care of your healthcare provider.

It is not known if Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate tablets are safe and effective in patients with HIV-1 infection who are 16 years of age or younger or who weigh less than 35 kg (77 pounds).

What should I tell my healthcare provider before taking lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets?

Before you take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, tell your healthcare provider if you:

- have liver problems, including hepatitis B (HBV) infection
- have kidney problems
- have bone problems
- have any other medical conditions, including HIV infection
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets will harm your unborn baby.
- **are breast-feeding or plan to breastfeed**. You should not breastfeed if you have HIV infection or AIDS. The virus that causes HIV can pass through your breast milk to your baby. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins and herbal supplements. Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate tablets may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets work.

Do not take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets if you also take:

- other medicines that contain tenofovir disoproxil fumarate such as:
  - tenofovir disoproxil fumarate (VIREAD)
  - efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate (ATRIPLA)
  - rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate (COMPLERA)
  - emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (TRUVADA)
  - cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (STRIBILD)
- other medicines that contain lamivudine or emtricitabine such as:
  - lamivudine (EPIVIR, EPIVIR-HBV)
  - lamivudine and zidovudine (COMBIVIR)
  - abacavir sulfate and lamivudine (EPZICOM)
  - abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine (TRIZIVIR)
  - emtricitabine (EMTRIVA)
- adefovir (HEPSERA)

Especially tell your healthcare provider if you take the following medications, as the dose of these other medications may need to be changed:

- didanosine (VIDEX, VIDEX EC)
- atazanavir (REYATAZ)
- lopinavir with ritonavir (KALETRA)
- interferon alfa and ribavirin

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets?

- See "What is the most important information I should know about lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets?"
- Take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets exactly as your healthcare provider tells you to take them.
- Take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets at the same time every day.
- The usual dose of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is one tablet each day. If you are an adult and have kidney problems, your healthcare provider may tell you not to take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- Take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets by mouth, with or without food.
- Do not miss a dose of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. If you miss a dose of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, take the missed dose as soon as you remember. If it is almost time for your next dose of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, do not take the missed dose. Take the next dose of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets at your regular time.
- If you take too much lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, call your local poison control center or go right away to the nearest hospital emergency room.

What are the possible side effects of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets?

Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate tablets may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate tablets"?**
- **New or worse kidney problems** can happen in some people who take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. If you have had kidney problems in the past or need to take another medicine that can cause kidney problems, your healthcare provider may need to do blood tests to check your kidneys during your treatment with lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- **Bone problems** can happen in some people who take lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Bone problems include bone pain, softening or thinning (which may lead to fractures). Your healthcare provider may need to do additional tests to check your bones.
- **Changes in body fat** can happen in some people who take antiviral medicines. These changes may include increased amount of fat in the upper back and neck ("buffalo hump"), breast, and around the main part of your body (trunk). Loss of fat from the legs, arms, and face may also happen. The cause and long-term health effects of these conditions are not known.
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider if you start having new symptoms after starting your HIV medicine.

The most common side effects of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are:

- nausea
- rash
- diarrhea
- headache
- fatigue
- nasal signs and symptoms
- cough
- pain
- depression
- weakness

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to Hetero Labs Limited at 866-495-1995 or FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets?

- Store below 30°C.
- Keep lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in the original container.
- Do not use lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets if the seal over the bottle opening is broken or missing.
- Keep the bottle tightly closed.

Keep lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and all medicines out of the reach of children.

General information about lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets:

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in the Patient Information Leaflet. Do not use lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for a condition for which it was not prescribed. Do not give lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets to other people, even if they have the same condition you have. It may harm them.

Avoid doing things that can spread HIV-1 to others.

- **Do not share needles or other injection equipment.**
- **Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.**
- **Do not have any kind of sex without protection.** Always practice safe sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood.

This leaflet summarizes the most important information about lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate that is written for health professionals.

What are the ingredients in lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets?

Active Ingredient: lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate

Inactive Ingredients: lactose monohydrate, corn starch, croscarmellose sodium, povidone, isopropyl alcohol, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal silicon dioxide, FD&C Blue #2/ indigo caramine AL, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide and triacetin.

July 2013

COMPLERA, EMTRIVA, HEPSERA and TRUVADA are registered trademarks of Gilead Sciences Inc., or its related companies. ATRIPLA is a trademark of Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. All other trademarks herein are the property of their respective owners.

The brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of Hetero Labs Limited.

Manufactured by:
HETERO™
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, India.

Size : 500 x 950 mm
Book Folding : 45 x 60 mm
Spec: Printed on 40 GSM Bible paper, front & back side printing.
Pharma code : Front 2920 Back 2921
Colours : Single (Pantone Black C)
Note: Pharma code position and Orientation will be change based on folding size

NOTICE
Fumarate de Ténofovir disoproxil/lamivudine Comprimés

Veuillez lire cette notice avant de prendre la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés et à chaque renouvellement d'ordonnance. De nouvelles informations peuvent y avoir été ajoutées. Les renseignements figurant dans cette notice ne remplacent en aucun cas un entretien avec votre médecin sur votre état pathologique ou votre traitement.

Quelles sont les informations les plus importantes à connaître au sujet de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés ?

La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés peuvent provoquer des effets indésirables graves, notamment :

1. **Accumulation d'un acide dans le sang (acidose lactique).** Une acidose lactique peut survenir chez certaines personnes prenant de la lamivudine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou des médicaments similaires (analogues nucléosidiques). **L'acidose lactique** est une urgence médicale grave qui peut provoquer la mort.
   Il peut être difficile d'identifier rapidement une acidose lactique car les symptômes peuvent ressembler à ceux associés à d'autres problèmes de santé. **Contactez immédiatement votre médecin si vous développez les symptômes suivants, ceux-ci pouvant être les signes d'une acidose lactique :**
   - sensation de grande faiblesse ou de fatigue
   - douleurs musculaires inhabituelles (anormales)
   - difficultés à respirer
   - maux d'estomac accompagnés de
     - nausées (envie de vomir)
     - vomissements
   - sensation de froid, en particulier aux bras et aux jambes
   - étourdissements ou sensations ébrieuses
   - battements de cœur rapides ou irréguliers
2. **Problèmes hépatiques sévères.** Des problèmes hépatiques sévères peuvent survenir chez certaines personnes prenant de la lamivudine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou des médicaments similaires. Dans certains cas, ces problèmes hépatiques peuvent être fatals. Une augmentation de volume du foie peut se produire (hépatomégalie) et des graisses peuvent s'accumuler dans le foie (stéatose) lors de la prise de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés.
   Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants d'un problème hépatique :
   - coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)
   - urines foncées (couleur de thé)
   - selles de couleur pâle
   - perte d'appétit pendant plusieurs jours ou davantage
   - nausées
   - maux d'estomac

Le risque de développer une acidose lactique ou des problèmes hépatiques sévères est plus important si vous êtes une femme, si vous présentez un fort surpoids (obésité) ou si vous prenez de la lamivudine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou des médicaments similaires depuis longtemps.

3. **Aggravation de l'infection par l'hépatite B.** Si vous présentez une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), celle-ci peut s'aggraver (poussée) si vous prenez de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés puis les arrêtez. On parle de « poussée » lorsque l'infection par le VHB réapparait brusquement et sous une forme plus grave que précédemment.
   - N'attendez pas de ne plus avoir de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés.
   - Faites renouveler votre ordonnance ou adressez-vous à votre médecin avant de finir tous vos comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil.
   - N'arrêtez pas de prendre les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.
   - Si vous arrêtez de prendre les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil, votre médecin devra contrôler souvent votre état de santé et effectuer des analyses sanguines régulières afin de surveiller l'état de votre infection par le VHB. Informez votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez présenter après l'arrêt des comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil.

Qu'est-ce que Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés ?

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés est un médicament sur ordonnance utilisé :
- en association avec d'autres médicaments antiviraux pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les enfants âgés de plus de 16 ans ou pesant au moins 35 kg. Le VIH est le virus qui cause le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).
- Lorsqu'ils sont pris avec d'autres médicaments contre le VIH, les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil peuvent diminuer la quantité de VIH présente dans le sang (appelée « charge virale »). Les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil peuvent également aider à augmenter le nombre de lymphocytes CD4 (T) dans le sang, ce qui renforce la lutte contre les autres infections. La diminution de la quantité de VIH et l'augmentation du taux de CD4 (T) peuvent améliorer votre système immunitaire. Cela peut réduire votre risque de décès ou d'infections pouvant survenir lorsque le système immunitaire est affaibli (infections opportunistes).
- La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne permettent pas de guérir d'une infection par le VIH ni du SIDA. Les personnes qui prennent de la Lamivudine et du Fumarate de ténofovir disoproxil en Comprimés peuvent quand même développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.
- Il est impératif pour les patients de prendre un traitement continu contre le VIH de manière à contrôler l'infection et réduire les maladies associées au VIH.
- Il est très important que vous soyez suivi(e) constamment par votre médecin.

On ignore si Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés est efficace et sans danger chez les patients infectés par le VIH-1 âgés de 16 ans ou moins ou pesant moins de 35 kg.

Que dire à mon médecin avant de prendre des comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?

Avant de prendre des comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil, dites à votre médecin :
- si vous avez des problèmes hépatiques, notamment une infection par le virus de l'hépatite B (VHB)
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous avez des problèmes osseux
- si vous avez tout autre problème médical, y compris l'infection par le VIH
- si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse. On ne sait pas si Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés sont nocifs pour l'enfant à naître.
- **si vous allaitez ou prévoyez de le faire.** Vous ne devez pas allaiter si vous êtes infectée par le VIH ou atteinte du SIDA. Le virus responsable de l'infection par le VIH peut passer chez votre enfant par l'intermédiaire de votre lait maternel. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre enfant.

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur et sans ordonnance, les vitamines et les compléments alimentaires à base de plantes. Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés peut avoir une influence sur la manière dont certains autres médicaments agissent et d'autres médicaments peuvent avoir une influence sur la manière dont la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés agissent.

Ne prenez pas Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés si vous prenez également :
- d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil tels que
  - fumarate de ténofovir disoproxil (VIREAD)
  - éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA)
  - rilpivirine, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (COMPLERA)
  - emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (TRUVADA)
  - cobicistat, elvitégravir, emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil (STRIBILD)
- d'autres médicaments contenant de la lamivudine ou de l'emtricitabine tels que:
  - lamivudine (EPIVIR, EPIVIR-HBV)
  - lamivudine et zidovudine (COMBIVIR)
  - sulfate d'abacavir et lamivudine (EPZICOM)
  - sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine (TRIZIVIR)
  - emtricitabine (EMTRIVA)
- de l'adéfovir (HEPSERA)

En particulier, prévenez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants car il pourra être nécessaire de modifier la posologie de ces autres médicaments:
- didanosine (VIDEX, VIDEX EC)
- atazanavir (REYATAZ)
- lopinavir avec ritonavir (KALETRA)
- interféron alfa et ribavirine

Vous devez connaître les médicaments que vous prenez. Conservez une liste de ces médicaments pour la montrer à votre médecin ou votre pharmacien lorsqu'un nouveau médicament vous est prescrit.

Comment prendre les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?
- Voir « Quelles sont les informations les plus importantes à connaître au sujet de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés ? »
- Prenez les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en suivant exactement les instructions de votre médecin.
- Prenez les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil à la même heure tous les jours.
- La posologie habituelle de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil est un comprimé chaque jour. Si vous êtes un adulte et présentez des problèmes rénaux, votre médecin pourrait vous dire de ne pas prendre les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil.
- Prenez les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil par voie orale, avec ou sans nourriture.
- N'oubliez pas de prendre votre dose de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés. Si vous avez oublié une dose de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés à l'heure habituelle.
- Si vous avez pris trop de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, appelez le centre antipoison de votre région ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Quels sont les effets indésirables possibles de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés ?

La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés peuvent provoquer des effets indésirables graves, notamment :
- **Voir « Quelles sont les informations les plus importantes à connaître au sujet de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés ? »**
- **L'apparition ou l'aggravation de problèmes rénaux** peut se produire chez certaines personnes prenant de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés. Si vous avez eu des problèmes rénaux par le passé ou si vous devez prendre un autre médicament susceptible de provoquer des problèmes rénaux, votre médecin devra peut-être réaliser des analyses de sang pour contrôler l'état de vos reins pendant votre traitement par lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés.
- **Des problèmes osseux** peuvent survenir chez certaines personnes prenant la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés. Les problèmes osseux peuvent prendre la forme de douleurs osseuses, d'un ramollissement ou d'une réduction de l'épaisseur de l'os (pouvant entraîner des fractures). Votre médecin devra peut-être réaliser des examens supplémentaires pour contrôler l'état de vos os.
- **Des modifications des graisses corporelles** peuvent se produire chez certaines personnes prenant des médicaments antiviraux. Celles-ci peuvent inclure une augmentation des graisses dans le haut du dos et le cou (« bosse de bison »), au niveau de la poitrine et tout autour de la partie centrale du corps (tronc). Une perte de masse adipeuse au niveau des jambes, des bras et du visage peut également être constatée. La cause et les effets à long terme sur la santé de ces modifications ne sont pas connus.
- **Des modifications de votre système immunitaire (syndrome de restauration immunitaire)** peuvent survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections cachées dans votre corps depuis longtemps. Prévenez votre médecin si vous voyez apparaître de nouveaux symptômes après avoir commencé à prendre votre médicament anti-VIH.

Les effets indésirables les plus fréquents de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés sont :
- nausées
- douleurs
- éruption cutanée
- dépression
- diarrhée
- faiblesse
- maux de tête
- fatigue
- signes et symptômes nasaux
- toux

Informez votre médecin si vous présentez un effet indésirable gênant ou persistant.

Il ne s'agit pas là de tous les effets indésirables possibles de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés. Pour plus d'informations, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Contactez votre médecin pour obtenir des conseils sur les effets indésirables. Vous pouvez signaler les effets indésirables à Hetero Labs Limited au 866-495-1995 ou à la FDA au 1-800-FDA-1088.

Comment conserver les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?
- À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Conservez les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil dans leur emballage d'origine.
- Ne prenez pas les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil si l'opercule fermant le flacon est déchiré ou absent.
- Conservez le flacon soigneusement fermé.

Conservez les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil ainsi que tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Informations générales concernant la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés :

Les médicaments sont parfois prescrits pour d'autres indications que celles mentionnées dans la notice qui les accompagne. N'utilisez pas les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour traiter une affection pour laquelle ils n'ont pas été prescrits. Ne donnez pas Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés à d'autres personnes, même si elles sont atteintes de la même maladie que vous. Il pourrait leur être nocif.

Évitez les comportements pouvant transmettre l'infection par le VIH-1 à d'autres personnes.
- **Ne pas partager de seringues ou autre matériel d'injection.**
- **Ne pas partager d'effets personnels pouvant être contaminés par du sang ou des fluides corporels, tels que les brosses à dents et les lames de rasoir.**
- **Éviter tout acte sexuel sans protection.** Ayez toujours des rapports sexuels protégés grâce à l'utilisation de préservatifs en latex ou en polyuréthane afin de limiter le risque de contact sexuel avec des fluides corporels tels que le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.

Cette notice récapitule les informations les plus importantes concernant la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés. Pour de plus amples informations, consultez votre médecin. Vous pouvez demander à votre pharmacien ou à votre médecin de vous communiquer les informations relatives à la lamivudine et au fumarate de ténofovir disoproxil qui ont été rédigées à l'attention des professionnels de santé.

Quels sont les composants des comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?

Principes actifs : lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil

Substances inactives : lactose monohydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique, povidone, alcool isopropylique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, laque aluminique bleue FD&C #2 (indigotine), stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane et triacétylglycérol.

Juillet 2013

COMPLERA, EMTRIVA, HEPSERA et TRUVADA sont des marques déposées de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées. ATRIPLA est une marque commerciale de Bristol-Myers Squibb et Gilead Sciences, LLC. Toutes les autres marques commerciales mentionnées ici appartiennent à leurs détenteurs respectifs.

Les marques mentionnées sont des marques commerciales de leurs détenteurs respectifs et non de Hetero Labs Limited.

Fabriqué par :
HETERO™
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, Inde.

RÉSUMÉ DES INFORMATIONS DE PRESCRIPTION

Ce résumé n'inclut pas la totalité des informations nécessaires à l'utilisation sûre et efficace de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil. Voir les informations de prescription complètes de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

Fumarate de ténofovir disoproxil/lamivudine comprimés

MISES EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE AVEC STÉATOSE et EXACERBATIONS POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTÉS

Voir les informations de prescription complètes pour connaître l'intégralité de la mise en garde encadrée.
- **Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, dont certains fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, dont la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Interrompre le traitement si les signes cliniques ou les analyses biologiques évoquent une acidose lactique ou une forte hépatotoxicité. (5.1)**
- **Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) ayant interrompu leur traitement par lamivudine et par fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée chez ces patients et, le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B doit être instauré. (5.2)**

---INDICATIONS ET UTILISATIONS---

Le médicament Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés, association de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil, qui sont tous deux des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1, est indiqué seul ou associé à d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 16 ans ou pesant au moins 35 kg. (1)

---POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION---

Dose recommandée : un comprimé (contenant 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) à prendre une fois par jour par voie orale, avec ou sans nourriture. (2.1)

---FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES---
- Comprimés : 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (3)

---CONTRE-INDICATIONS---

Aucune. (4)

---MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI---
- Cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose : rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques. Interrompre le traitement si les signes cliniques ou les analyses biologiques évoquent une acidose lactique ou une forte hépatotoxicité. (5.1)
- Cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B : rapportés chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et le VIH-1 qui ont interrompu leur traitement par lamivudine ou par fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée chez ces patients et, le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B doit être instauré. (5.2)
- Co-administration avec d'autres produits : ne pas utiliser avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de l'emtricitabine ou du ténofovir. Ne pas administrer en association avec HEPSERA (adéfovir dipivoxil). (5.3)
- Des cas de décompensation hépatique (parfois fatals) sont survenus chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC recevant des traitements à base d'interféron et de ribavirine. Surveiller l'apparition de tout signe de toxicité associée au traitement. Interrompre le traitement par Lamivudine et par Fumarate de ténofovir disoproxil en Comprimés si cela est médicalement justifié et envisager une réduction de dose ou une interruption de l'interféron alpha, de la ribavirine ou des deux. (5.4)
- Des cas de syndrome de restauration immunitaire (5.5) et de redistribution/d'accumulation des graisses corporelles (5.6) ont été rapportés chez des patients sous traitement par association d'antirétroviraux.
- Insuffisance rénale d'apparition récente ou s'aggravant : peut inclure une insuffisance rénale aiguë et un syndrome de Fanconi. Évaluer la clairance de la créatinine (ClCr) avant d'instaurer le traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. Surveiller la ClCr et le taux de phosphore sérique chez les patients à risque. Éviter d'administrer le fumarate de ténofovir disoproxil en cas d'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques. (5.7)
- Diminution de la densité minérale osseuse (DMO) : observée chez les patients infectés par le VIH. Une évaluation de la DMO doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents de fractures osseuses pathologiques ou présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. (5.8)
- Trithérapies nucléosidiques : un échec virologique précoce a été rapporté chez les patients infectés par le VIH. Surveiller attentivement et envisager une modification du traitement. (5.9)

---Effets indésirables---

Adultes infectés par le VIH : les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des éruptions cutanées, des diarrhées, des céphalées, des douleurs, une dépression, une asthénie, des nausées, une toux, des malaises et une fatigue, ainsi que des signes et symptômes nasaux. (6.1)

Pour signaler toute PRÉSOMPTION D'EFFET INDÉSIRABLE, contacter Hetero Labs Limited au 866-495-1995 ou la FDA (Food and Drug Administration – Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques) au 1-800-FDA-1088 ou sur www.fda.gov/medwatch.

---INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES---

-
- Didanosine : la co-administration accroît les concentrations de didanosine. Utiliser avec prudence et surveiller la survenue de tout signe évocateur d'une toxicité liée à la didanosine (pancréatite, neuropathie, etc.). Envisager des réductions de dose ou un arrêt de la prise de didanosine si nécessaire. (7.1)
- Atazanavir : la co-administration réduit les concentrations d'atazanavir et accroît celles de ténofovir. Utiliser l'atazanavir en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil uniquement en cas de co-administration avec le ritonavir ; surveiller la survenue d'une toxicité liée au ténofovir. (7.2)
- Lopinavir/ritonavir : la co-administration accroît les concentrations de ténofovir. Surveiller la survenue de tout symptôme évocateur d'une toxicité liée au ténofovir. (7.3)

---UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES---
- Femmes allaitantes : les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter. (8.3)

Voir la rubrique 17 pour l'INFORMATION AU PATIENT et la notice validée par la FDA.

Date de révision : juillet 2013

INFORMATIONS DE PRESCRIPTION COMPLÈTES : TABLE DES MATIÈRES*

MISES EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE AVEC STÉATOSE et EXACERBATIONS POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTÉS
1 INDICATIONS ET UTILISATIONS
2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
2.1 Dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent (âgé de plus de 16 ans ou pesant au moins 35 kg)
2.2 Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale
3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
5.1 Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose
5.2 Patients co-infectés par le VIH-1 et par le virus de l'hépatite B
5.3 Co-administration avec d'autres produits
5.4 Utilisation en association avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine
5.5 Syndrome de restauration immunitaire
5.6 Redistribution des graisses
5.7 Insuffisance rénale d'apparition récente ou s'aggravant
5.8 Diminutions de la densité minérale osseuse
5.9 Échec virologique précoce
6 EFFETS INDÉSIRABLES
6.1 Effets indésirables observés lors des études cliniques
6.2 Données de pharmacovigilance
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Traitements à base d'interféron et de ribavirine
7.2 Triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX)
7.3 Médicaments n'ayant démontré aucune interaction avec la lamivudine
7.4 Didanosine
7.5 Atazanavir
7.6 Lopinavir/Ritonavir
7.7 Médicaments affectant la fonction rénale
8 UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES
8.1 Grossesse
8.3 Allaitement
8.4 Usage pédiatrique
8.5 Usage gériatrique
8.6 Patients atteints d'insuffisance rénale
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
12.3 Pharmacocinétique
12.4 Microbiologie
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité
13.2 Études de toxicologie sur la reproduction et Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Efficacité clinique chez les patients infectés par le VIH-1
16 PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION
17 INFORMATION AU PATIENT
17.1 Conseils au patient

* Les rubriques ou sous-rubriques omises dans les informations de prescription complètes ne sont pas répertoriées.

INFORMATIONS DE PRESCRIPTION COMPLÈTES

MISES EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE AVEC STÉATOSE et EXACERBATION POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTÉS

Acidose lactique et hépatomégalie sévère : des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, dont certains fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, dont la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil, en monothérapie ou en association avec d'autres antirétroviraux. Interrompre le traitement si les signes cliniques ou les analyses biologiques évoquent une acidose lactique ou une forte hépatotoxicité *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.

Exacerbations de l'hépatite B : des cas d'exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) ayant interrompu leur traitement par lamivudine et par fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée par le biais d'un suivi clinique et d'analyses biologiques pendant plusieurs mois, au moins, chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui ont interrompu le traitement par lamivudine et par fumarate de ténofovir disoproxil. La reprise d'un traitement contre l'hépatite B peut, le cas échéant, être justifiée *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.

1 INDICATIONS ET UTILISATIONS

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés, association de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil, sont indiqués en association avec d'autres antirétroviraux (tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou les inhibiteurs de la protéase) pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 16 ans ou pesant au moins 35 kg.

Il convient de prendre en compte les éléments suivants lors de l'instauration d'un traitement par lamivudine et par fumarate de ténofovir disoproxil pour une infection par le VIH-1 :

- Il n'est pas recommandé d'utiliser Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés dans le cadre d'une trithérapie nucléosidique.
- Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés ne doit pas être co-administré avec ATRIPLA (éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil), EMTRIVA (emtricitabine), TRUVADA (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil), VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil), HEPSERA (adéfovir dipivoxil) ou avec des médicaments contenant de la lamivudine dont EPIVIR (lamivudine), EPIVIR-HBV (lamivudine), COMBIVIR (lamivudine et zidovudine), EPZICOM (sulfate d'abacavir et lamivudine), COMPLERA (rilpivirine, emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil), STRIBILD (cobicistat, elvitégravir, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) et TRIZIVIR (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.

2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

2.1 Dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent (âgé de plus de 16 ans ou pesant au moins 35 kg)

La dose recommandée de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés contenant 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil) est un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale, avec ou sans nourriture.

2.2 Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés étant une association à dose fixe, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse.

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil est disponible en Comprimés. Chaque comprimé contient 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil) qui en sont les principes actifs. Les comprimés sont pelliculés, de couleur bleue claire, en forme de capsules, biconvexes et portent l'inscription « 129 » gravée sur une face et « H » sur l'autre face.

4 CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

5.1 Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, dont certains fatals, ont été rapportés avec l'utilisation des analogues nucléosidiques, dont la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil - tous deux composants de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés -, en association avec d'autres antirétroviraux. La majorité des cas a concerné des femmes. L'obésité et l'exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration d'analogues nucléosidiques chez un patient présentant des facteurs de risque connus d'affection hépatique. Cependant, des cas ont également été rapportés chez des patients ne présentant aucun facteur de risque connu. Le traitement par Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil doit être interrompu chez tout patient développant des manifestations cliniques ou biologiques évocatrices d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité importante (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

5.2 Patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB

Un test de dépistage du virus de l'hépatite B chronique (VHB) est recommandé pour tous les patients positifs au VIH-1 avant l'instauration du traitement antirétroviral. L'arrêt du traitement contre le VIH, y compris par la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil, peut induire une exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite. Les patients infectés par le VHB interrompant le traitement par lamivudine et par fumarate de ténofovir disoproxil doivent être étroitement surveillés sur les plans clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. La reprise d'un traitement contre l'hépatite B peut être justifiée.

Différences importantes entre les produits contenant de la lamivudine : la substance active (lamivudine) contenue dans Lamivudine Comprimés est plus fortement dosée que dans EPIVIR-HBV Comprimés. EPIVIR-HBV a été développé pour les patients atteints d'hépatite B chronique. La formulation et la dose de lamivudine associées à EPIVIR-HBV ne sont pas adaptées aux patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Si un traitement par EPIVIR-HBV ou par un produit contenant du fumarate de ténofovir disoproxil comme VIREAD est prescrit pour la prise en charge de l'hépatite B chronique chez un patient également porteur du VIH-1 dont l'infection n'a pas été dépistée ou n'est pas traitée, une résistance du VIH-1 peut apparaître rapidement en raison de la dose sous-thérapeutique administrée et du caractère non approprié du traitement du VIH-1 en monothérapie.

Développement d'une résistance du VHB à la lamivudine : chez les patients non infectés par le VIH-1 traités par lamivudine pour une hépatite B chronique, le développement d'une résistance du VHB à la lamivudine a été mis en évidence et associé à une diminution de la réponse thérapeutique (voir les informations de prescription complètes d'EPIVIR-HBV pour plus d'informations). L'apparition de variantes du virus de l'hépatite B associées à une résistance à la lamivudine a également été rapportée chez des patients infectés par le VIH-1 qui avaient reçu des traitements antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B.

5.3 Co-administration avec d'autres produits

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés est une association à dose fixe de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil qui ne doit pas être co-administrée avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil dont EPIVIR ou EPIVIR-HBV (lamivudine), COMBIVIR (lamivudine et zidovudine), EPZICOM (sulfate d'abacavir et lamivudine), TRIZIVIR (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine), ATRIPLA™ (éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil), EMTRIVA® (emtricitabine), VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil), TRUVADA® (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil), COMPLERA™ (rilpivirine, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) et STRIBILD (cobicistat, elvitégravir, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil).

La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être co-administrés avec HEPSERA (adéfovir dipivoxil) *[voir Interactions médicamenteuses (7.4)]*.

5.4 Utilisation en association avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine

Les expérimentations *in vitro* ont montré que la ribavirine peut réduire la phosphorylation des analogues nucléosidiques de la pyrimidine comme la lamivudine, l'un des composants de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés. Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH-1/VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été co-administrée avec la lamivudine chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*, une décompensation hépatique (fatale dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC ayant reçu un traitement par association d'antirétroviraux pour le VIH-1 et un interféron alfa, avec ou sans ribavirine. Les patients recevant un interféron alfa, avec ou sans ribavirine, et de la lamivudine doivent faire l'objet d'une étroite surveillance de manière à détecter tout signe de toxicité associée au traitement, en particulier les signes de décompensation hépatique. L'arrêt du traitement par lamivudine doit être envisagé si cela est justifié sur le plan médical. Une réduction de la dose ou l'arrêt de l'interféron alfa, de la ribavirine ou des deux doit être envisagé(e) en cas d'aggravation des signes cliniques de toxicité, notamment en cas de décompensation hépatique (p. ex., score de Child-Pugh > 6). Voir les informations de prescription complètes de l'interféron et de la ribavirine.

5.5 Syndrome de restauration immunitaire

Des cas de syndrome de restauration immunitaire ont été signalés chez des patients infectés par le VIH et ayant reçu un traitement par association d'antirétroviraux, dont la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Pendant la phase initiale du traitement par association d'antirétroviraux, les patients dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes résiduelles ou indolentes (telles qu'une infection à *Mycobacterium avium*, un cytomégalovirus, une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou la tuberculose) qui peut nécessiter un examen plus poussé et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Graves, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalées dans le cadre de la restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et elles peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement.

5.6 Redistribution des graisses

Une redistribution/accumulation des graisses corporelles, se traduisant notamment par une obésité centrale, une hypertrophie adipeuse dorsocervicale (bosse de bison), une émaciation périphérique et faciale, une hypertrophie mammaire et un aspect « cushingoïde », a été observée chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces événements demeurent inconnus à ce jour. Aucun lien de cause à effet n'a été établi.

5.7 Insuffisance rénale d'apparition récente ou s'aggravant

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'insuffisance rénale, notamment d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie sévère), ont été rapportés avec l'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil, l'un des composants de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés *[voir Effets indésirables (6.2)]*.

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant le début et, selon la nécessité clinique, au cours du traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. Une surveillance régulière de la clairance de la créatinine calculée et du phosphore sérique doit être effectuée chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, en particulier chez les patients ayant développé des troubles rénaux lorsqu'ils étaient sous traitement par HEPSERA® (adéfovir dipivoxil).

Le fumarate de ténofovir disoproxil, l'un des composants de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés, doit être évité en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique.

5.8 Diminutions de la densité minérale osseuse

Une évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) doit être envisagée chez les patients adultes et pédiatriques à partir de 12 ans ayant des antécédents de fracture osseuse pathologique ou présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. Bien que l'effet de la supplémentation en calcium et vitamine D n'ait pas été étudié, celle-ci peut s'avérer bénéfique pour tous les patients. La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Dans un essai conduit sur 144 semaines avec des sujets adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et traités avec du fumarate de ténofovir disoproxil, l'un des composants de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés, des baisses de la DMO ont été constatées, dans les deux bras de l'essai, au niveau du rachis lombaire et de la hanche. À la semaine 144, le pourcentage moyen de baisse de la DMO au niveau du rachis lombaire, par rapport aux valeurs initiales, était nettement plus important chez les sujets recevant l'association fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + éfavirenz que chez les sujets recevant l'association stavudine + lamivudine + éfavirenz. Les modifications de la DMO au niveau de la hanche ont été comparables dans les deux groupes de traitement. Dans les deux groupes, la baisse de la DMO est intervenue essentiellement dans les premières 24 à 48 semaines de l'essai et s'est maintenue jusqu'à la semaine 144. VingtVingt-huit pour cent des sujets traités par fumarate de ténofovir disoproxil ont perdu au moins 5 % de leur DMO au niveau du rachis ou 7 % de leur DMO au niveau de la hanche vs 21 % des sujets sous stavudine.-huit pour cent des sujets traités par fumarate de ténofovir disoproxil ont perdu au moins 5 % de leur DMO au niveau du rachis ou 7 % de leur DMO au niveau de la hanche vs 21 % des sujets du groupe témoin. Des fractures cliniquement significatives (à l'exception des doigts et des orteils) ont été rapportées chez 4 sujets du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et 6 sujets du groupe témoin. Le fumarate de ténofovir disoproxil a été associé à des augmentations significatives des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline osseuse sérique, ostéocalcine sérique, C-télopeptide sérique et N-télopeptide urinaire), suggérant une régénération osseuse accrue. Les taux sériques d'hormone parathyroïdienne et de vitamine D (1,25-dihydroxy-vitamine-D) étaient également supérieurs chez les sujets recevant du fumarate de ténofovir disoproxil.

Dans un essai clinique mené avec des sujets pédiatriques âgés d'au moins 12 ans infectés par le VIH-1 (étude 321), les effets osseux observés étaient similaires à ceux constatés chez l'adulte. Dans des circonstances normales, la DMO augmente rapidement chez cette classe d'âge. Dans cet essai, le rythme moyen de croissance osseuse a été plus faible dans le groupe traité par fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe sous placebo. Six sujets traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et un sujet sous placebo ont présenté une perte significative (supérieure à 4 %) de DMO au niveau du rachis lombaire au bout de 48 semaines. Le Z-score des 28 sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil pendant 96 semaines a diminué de -0,341 au niveau du rachis lombaire et de -0,458 pour l'ensemble du squelette. La croissance du squelette (hauteur) n'a pas semblé être affectée. Les marqueurs du remodelage osseux évalués chez les sujets pédiatriques âgés de 12 ans et plus traités par le fumarate de ténofovir disoproxil suggèrent un remodelage osseux accru, ce qui est cohérent avec les effets observés chez l'adulte.

Les effets des modifications de la DMO et des marqueurs biochimiques associées au fumarate de ténofovir disoproxil sur la santé osseuse à long terme et sur le risque de fracture ultérieure ne sont pas connus.

Des cas d'ostéomalacie (associée à une tubulopathie rénale proximale et susceptible de favoriser les fractures) ont été rapportés en association avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Effets indésirables (6.2)]*.

5.9 Échec virologique précoce

Des études cliniques menées avec des sujets infectés par le VIH-1 ont démontré que certains protocoles contenant uniquement trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont généralement moins efficaces que les trithérapies contenant deux INTI associés à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou à un inhibiteur de la protéase du VIH-1. Plus particulièrement, un échec virologique précoce et des taux élevés de mutations associées à la résistance ont été observés. Les trithérapies nucléosidiques doivent donc être utilisées avec prudence. Les patients suivant un traitement combinant trois nucléosides doivent être surveillés attentivement, et une modification du traitement doit être envisagée.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont mentionnés dans d'autres rubriques de la notice :
- Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose *[voir Mise en garde encadrée, Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.
- Exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B *[voir Mise en garde encadrée, Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.
- Décompensation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH-1 et l'hépatite C *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.
- Insuffisance rénale d'apparition récente ou s'aggravant *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)]*.
- Baisses de la densité minérale osseuse *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*.
- Syndrome de restauration immunitaire *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.5)]*.

6.1 Effets indésirables observés lors des études cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions extrêmement variables, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux enregistrés lors des essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Lamivudine

Essais cliniques avec adultes infectés par le VIH-1 : le profil de sécurité de la lamivudine chez les adultes repose principalement sur l'évaluation de 3 568 patients infectés par le VIH-1 dans le cadre de 7 essais cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des céphalées, des nausées, des malaises, de la fatigue, des signes et symptômes nasaux, des diarrhées et une toux.

Pancréatite : une pancréatite a été observée chez 9 patients adultes sur les 2 613 (0,3 %) qui ont reçu de la lamivudine dans les études cliniques contrôlées EPV20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCA3002, NUCB3002 et NUCB3007.

Lamivudine 300 mg,une fois par jour : les types et les fréquences d'effets indésirables cliniques rapportés chez les patients traités par lamivudine 300 mg une fois par jour ou par lamivudine 150 mg deux fois par jour pendant 48 semaines (dans le cadre de traitements associant trois médicaments pour les essais EPV20001 et EPV40001) étaient similaires.

Les fréquences des anomalies particulières observées dans les résultats des analyses biologiques chez les patients traités par lamivudine 300 mg une fois par jour ou par lamivudine 150 mg deux fois par jour (dans le cadre de traitements associant 3 médicaments pour les essais EPV20001 et EPV40001) étaient similaires.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Essais cliniques réalisés chez les adultes infectés par le VIH-1

Plus de 12 000 sujets ont été traités par fumarate de ténofovir disoproxil en monothérapie ou en association avec d'autres antirétroviraux pour une durée de 28 à 215 semaines dans le cadre d'essais cliniques ou de programmes d'accès étendu. Au total, 1 544 sujets ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour lors des essais cliniques, et plus de 11 000 ont pris du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre de programmes d'accès étendu.

Les effets indésirables les plus fréquemment identifiés (incidence supérieure ou égale à 10 %, grades 2 à 4) au cours de trois grands essais cliniques réalisés sous contrôle ont été les éruptions cutanées, les diarrhées, les céphalées, les douleurs, la dépression, l'asthénie et les nausées.

Patients naïfs de traitement

Étude 903 - Effets indésirables liés au traitement : les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le cadre d'un essai comparatif en double aveugle réalisé avec plus de 600 sujets naïfs de traitement recevant du fumarate de ténofovir disoproxil (n = 299) ou de la stavudine (n = 301) en association avec de la lamivudine et de l'éfavirenz pendant 144 semaines (étude 903) étaient des événements gastro-intestinaux et des vertiges d'intensité faible à modérée.

Les effets indésirables de faible intensité (grade 1), fréquents et incluant des vertiges, des diarrhées et des nausées, ont eu un taux d'incidence comparable dans les deux bras. Les effets indésirables particuliers liés au traitement et d'intensité modérée à sévère sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 Effets indésirables particuliers liés au traitement[a] (grades 2 à 4) rapportés chez ≥ 5 % des sujets, quel que soit le groupe de traitement, dans l'étude 903 [0 à 144 semaine(s)]

	TDF+ 3TC + EFV N=299	d4T + 3TC + EFV N=301
Ensemble du corps		
Maux de tête	14%	17%
Douleurs	13%	12%
Fièvre	8%	7%
Douleurs abdominales	7%	12%
Lombalgies	9%	8%
Asthénie	6%	7%
Troubles digestifs		
Diarrhées	11%	13%
Nausées	8%	9%
Dyspepsie	4%	5%
Vomissements	5%	9%
Troubles du métabolisme		
Lipodystrophie[b]	1%	8%
Affections musculo-squelettiques		
Arthralgie	5%	7%
Myalgies	3%	5%
Affectations du système nerveux		
Dépression	11%	10%
Insomnie	5%	8%
Vertiges	3%	6%
Neuropathie périphérique[c]	1%	5%
Anxiété	6%	6%
Affectations respiratoires		
Pneumonie	5%	5%
Affections de la peau et des annexes cutanées		
Éruptions cutanées[d]	18%	12%

a. Les fréquences des effets indésirables sont fondées sur tous les événements indésirables liés au traitement, quel que soit le lien avec le médicament à l'étude.
b. La lipodystrophie représente un ensemble d'événements indésirables décrits par les investigateurs et non un syndrome défini dans les protocoles d'études.
c. La neuropathie périphérique inclut la névrite périphériques et la neuropathie.
d. L'éruption cutanée peut être un rash, un prurit, une éruption maculo-papuleuse, une urticaire, une éruption vésico-bulleuse ou une éruption pustuleuse.

Anomalies dans les résultats des analyses biologiques : en dehors des augmentations du taux de cholestérol à jeun et de triglycérides à jeun, plus fréquentes dans le groupe stavudine (40 % et 9 %) que dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil (19 % et 1 %), les anomalies biologiques observées dans le cadre de cet essai sont apparues à la même fréquence dans les deux bras de traitement. Le tableau 2 résume les anomalies de grade 3 et 4 dans les résultats des analyses biologiques.

Tableau 2 Anomalies biologiques de grade 3/4 signalées chez ≥ 1 % des sujets traités par fumarate de ténofovir disoproxil dans l'étude 903 [0 à 144 semaine(s)]

	Fumarate de ténofovir disoproxil + 3TC + EFV N=299	d4T + 3TC + EFV N=301
Toute anomalie ≥ grade 3 dans les analyses biologiques	36%	42%
Cholestérol à jeun (> 240 mg/dl)	19%	40%
Créatine kinase (H : > 990 U/l) (F : > 845 U/l)	12%	12%
Amylase sérique (> 175 U/l)	9%	8%
ASAT (H : > 180 U/l) (F : > 170 U/l)	5%	7%
ALAT (H : > 215 U/l) (F : > 170 U/l)	4%	5%
Hématurie (>100 hématies/champ)	7%	7%
Neutrophiles (< 750/mm³)	3%	1%
Triglycérides à jeun > 750 mg/dl	1%	9%

Patients ayant déjà reçu un traitement

Effets indésirables liés au traitement : les effets indésirables observés chez les sujets déjà traités ont été généralement équivalents à ceux constatés chez les sujets naïfs de traitement notamment en ce qui concerne les événements gastro-intestinaux d'intensité faible à modérée, tels que les nausées, les diarrhées, les vomissements et les flatulences. Moins de 1 % des sujets ont mis fin à leur participation à une étude clinique en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux (étude 907).

Le tableau 3 résume les effets indésirables d'intensité modérée à sévère liés au traitement survenus au cours des premières 48 semaines de l'étude 907.

Tableau 3 Effets indésirables particuliers liés au traitement[a] (grades 2 à 4) rapportés chez ≥ 3 % des sujets, quel que soit le groupe de traitement, dans l'étude 907 [0 à 48 semaine(s)]

	Fumarate de ténofovir disoproxil (N=368) (Semaine 0 - 24)	Placebo (N=182) (Semaine 0 - 24)	Fumarate de ténofovir disoproxil (N=368) (Semaine 0 - 48)	Passage du placebo au fumarate de ténofovir disoproxil (N=170) (Semaine 24 - 48)
Ensemble du corps				
Asthénie	7%	6%	11%	1%
Douleurs	7%	7%	12%	4%
Maux de tête	5%	5%	8%	2%
Douleurs abdominales	4%	3%	7%	6%
Lombalgies	3%	3%	4%	2%
Douleurs thoraciques	3%	1%	3%	2%
Fièvre	2%	2%	4%	2%
Troubles digestifs				
Diarrhées	11%	10%	16%	11%
Nausées	8%	5%	11%	7%
Vomissements	4%	1%	7%	5%
Anorexie	3%	2%	4%	1%
Dyspepsie	3%	2%	4%	2%
Flatulences	3%	1%	4%	1%
Affections respiratoires				
Pneumonie	2%	0%	3%	2%
Affections du système nerveux				
Dépression	4%	3%	8%	4%
Insomnie	3%	2%	4%	4%
Neuropathie périphérique[b]	3%	3%	5%	2%
Vertiges	1%	3%	3%	1%
Affections de la peau et des annexes cutanées				
Éruptions cutanées[c]	5%	4%	7%	1%
Sueurs	3%	2%	3%	1%
Affections musculo -squelettiques				
Myalgies	3%	3%	4%	1%
Trouble du métabolisme				
Perte de poids	2%	1%	4%	2%

a. Les fréquences des effets indésirables sont fondées sur tous les événements indésirables liés au traitement, quel que soit le lien avec le médicament à l'étude.
b. La neuropathie périphérique inclut la névrite périphériques et la neuropathie.
c. L'éruption cutanée peut être un rash, un prurit, une éruption maculo-papuleuse, une urticaire, une éruption vésico-bulleuse ou une éruption pustuleuse.

Anomalies biologiques : les anomalies biologiques observées dans cette étude sont survenues avec la même fréquence dans le groupe traité par fumarate de ténofovir disoproxil et dans le groupe placebo. Le tableau 4 résume les anomalies biologiques de grades 3 et 4.

Tableau 4 Anomalies biologiques de grade 3/4 rapportées chez ≥ 1 % des sujets traités par fumarate de ténofovir disoproxil dans l'étude 907 [0-48 semaine(s)]

	Fumarate de ténofovir disoproxil (N=368) (Semaine 0 - 24)	Placebo (N=182) (Semaine 0 - 24)	Fumarate de ténofovir disoproxil (N=368) (Semaine 0 - 48)	Passage du placebo au fumarate de ténofovir disoproxil fumarate (N=170) (Semaine 24 - 48)
Toute anomalie biologique de grade ≥ 3	25%	38%	35%	34%
Triglycérides (> 750 mg/dl)	8%	13%	11%	9%
Créatine kinase (H : > 990 U/l) (F : > 845 U/l)	7%	14%	12%	12%
Amylase sérique (> 175 U/l)	6%	7%	7%	6%
Glycosurie (≥3+)	3%	3%	3%	2%
ASAT (H : > 180 U/l) (F : > 170 U/l)	3%	3%	4%	5%
ALAT (H : > 215 U/l) (F : > 170 U/l)	2%	2%	4%	5%
Glucose sérique (> 250 U/l)	2%	4%	3%	3%
Neutrophiles (<750/mm³)	1%	1%	2%	1%

6.2 Données de pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil. Ces effets ayant été signalés sur la base du volontariat au sein d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence. Il a été décidé d'inclure ces effets dans la notice en raison d'un ensemble de facteurs regroupant leur gravité, leur fréquence ou leur lien potentiel avec la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil.

Lamivudine

Affections généralisées : redistribution/accumulation des graisses corporelles *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)]*.

Affections endocriniennes et troubles du métabolisme : hyperglycémie.

Troubles généraux : faiblesse.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie (dont érythroblastopénie chronique acquise et anémie évoluant avec le traitement).

Affections hépatiques et pancréatiques : acidose lactique et stéatose hépatique, exacerbation post-traitement de l'hépatite B *[voir Mise en garde encadrée, Mises en garde et précautions d'emploi (5.1, 5.2)]*.

Hypersensibilité : anaphylaxie, urticaire.

Affections musculo-squelettiques : faiblesse musculaire, élévation de la CPK, rhabdomyolyse.

Affections cutanées : alopécie, prurit.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Affections du système immunitaire
réaction allergique, dont œdème de Quincke
Troubles du métabolisme et de la nutrition
acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
dyspnée
Affections gastro-intestinales
pancréatite, élévation de l'amylase, douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires
stéatose hépatique, hépatite, élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT le plus fréquemment)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques
rhabdomyolyse, ostéomalacie (manifestée par des douleurs osseuses et pouvant favoriser les fractures), faiblesse musculaire, myopathie
Affections du rein et des voies urinaires
insuffisance rénale aiguë, atteinte rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale, néphrite interstitielle (y compris les cas aigus), diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, élévation de la créatinine, protéinurie, polyurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
asthénie

Les effets indésirables suivants, répertoriés dans les classes de systèmes d'organes ci-dessus, peuvent survenir secondairement à une tubulopathie rénale proximale : rhabdomyolyse, ostéomalacie, hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie, hypophosphatémie.

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée avec Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés. Cependant, des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec chacun des composants du médicament, à savoir la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

Lamivudine

La lamivudine est essentiellement éliminée dans les urines par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique organique. Le potentiel d'interactions avec d'autres médicaments co-administrés doit être pris en compte, en particulier lorsque leur élimination s'effectue principalement par sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique (par exemple, le triméthoprime). Aucune donnée n'est actuellement disponible sur les interactions avec d'autres médicaments dont les mécanismes d'élimination rénale sont identiques à ceux de la lamivudine.

7.1 Traitements à base d'interféron et de ribavirine

Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH-1/VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été co-administrée avec la lamivudine chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC, une décompensation hépatique (fatale dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC recevant un traitement par association d'antirétroviraux pour le VIH-1 et un interféron alfa, avec ou sans ribavirine *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4), Pharmacologie clinique (12.3)]*.

7.2 Triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX)

Aucune modification de la dose de ces deux agents n'est recommandée. Aucune information n'est disponible concernant l'effet de doses supérieures de TMP/SMX, telles que celles employées dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, sur les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine.

7.3 Médicaments n'ayant aucune interaction notable avec la lamivudine

Une étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a démontré aucune interaction significative entre la lamivudine et la zidovudine.

7.4 Didanosine

La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine doit être entreprise avec prudence, et il convient de surveiller étroitement les patients recevant cette association pour détecter tout effet indésirable lié à la didanosine. La prise de didanosine doit être interrompue chez les patients qui développent des effets indésirables liés à celle-ci.

Lors de sa co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil, la C_{max} et l'ASC de la didanosine (administrée sous forme tamponnée ou enrobée) ont significativement augmenté *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Des concentrations plus élevées de didanosine pourrait potentialiser les effets indésirables liés à la didanosine, notamment la pancréatite et la neuropathie. Une diminution du taux de CD4⁺ a été observée chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) associé à de la didanosine à la dose quotidienne de 400 mg.

Chez les patients dont le poids est supérieur à 60 kg, la dose de didanosine doit être réduite à 250 mg lorsqu'elle est co-administrée avec du fumarate de ténofovir disoproxil. Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement posologique de la didanosine chez les patients adultes ou pédiatriques dont le poids est inférieur à 60 kg. Le fumarate de ténofovir disoproxil et la didanosine peuvent être co-administrés, sous forme de capsule gastro-résistante, à jeun ou avec un repas léger (moins de 400 kcal, 20 % de lipides). La co-administration de didanosine en comprimé tamponné avec le fumarate de ténofovir disoproxil doit avoir lieu à jeun.

7.5 Atazanavir

Il a été démontré que l'atazanavir augmente les concentrations de ténofovir *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Les patients recevant de l'atazanavir et du fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés étroitement pour déceler tout effet indésirable lié au fumarate de ténofovir disoproxil. La prise de fumarate de ténofovir disoproxil doit être interrompue chez les patients qui développent des effets indésirables liés à cet agent.

Le fumarate de ténofovir disoproxil réduit l'ASC et la C_{min} de l'atazanavir *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Lorsqu'il est associé au fumarate de ténofovir disoproxil, il est recommandé d'administrer l'atazanavir 300 mg en concomitance avec le ritonavir 100 mg. L'atazanavir ne doit pas être administré sans le ritonavir s'il est associé au fumarate de ténofovir disoproxil.

7.6 Lopinavir/Ritonavir

Il a été démontré que le lopinavir/ritonavir augmente les concentrations de ténofovir *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Les patients recevant du lopinavir/ritonavir et du fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés étroitement pour déceler tout effet indésirable lié au fumarate de ténofovir disoproxil. La prise de fumarate de ténofovir disoproxil doit être interrompue chez les patients qui développent des effets indésirables liés à cet agent.

7.7 Médicaments affectant la fonction rénale

Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition en termes de sécrétion tubulaire active peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments éliminés par voie rénale. Il s'agit notamment, mais pas uniquement, du cidofovir, de l'acyclovir, de l'adéfovir dipivoxil, du valaciclovir, du ganciclovir et du valganciclovir. Les médicaments qui diminuent la fonction rénale peuvent également augmenter les concentrations sériques de ténofovir.

8 UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil

La lamivudine est classée dans la catégorie C et le fumarate de ténofovir disoproxil dans la catégorie B. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'association de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil chez la femme enceinte. Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés ne devra être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel du traitement justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Lamivudine

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez la femme enceinte dans le cadre de deux études cliniques conduites en Afrique du Sud. Celles-ci visaient à évaluer les propriétés pharmacocinétiques de cet agent chez : 16 femmes enceintes de 36 semaines recevant 150 mg de lamivudine deux fois par jour en association avec de la zidovudine, 10 femmes enceintes de 38 semaines recevant 150 mg de lamivudine deux fois par jour en association avec de la zidovudine et 10 femmes enceintes de 38 semaines recevant 300 mg de lamivudine deux fois par jour sans association avec d'autres antirétroviraux. La conception et la puissance statistique de ces études ne permettaient pas d'obtenir des données d'efficacité. Les propriétés pharmacocinétiques chez la femme enceinte se sont avérées semblables à celles observées chez l'adulte non enceinte et la femme venant d'accoucher. En règle générale, les concentrations de lamivudine se sont avérées comparables dans les prélèvements sériques maternels, néonataux et de cordon ombilical. Pour un sous-groupe de sujets, des échantillons de liquide amniotique ont été recueillis après la rupture naturelle des membranes. De façon générale, les concentrations de lamivudine dans le liquide amniotique ont été 2 fois supérieures à celles constatées dans le sérum maternel, allant de 1,2 à 2,5 µg/ml (150 mg deux fois par jour) et 2,1 à 5,2 µg/ml (300 mg deux fois par jour). On ignore encore si les risques d'effets indésirables associés à la lamivudine chez la femme enceinte sont différents de ceux encourus par les autres patients infectés par le VIH-1.

Les études de reproduction animale menées chez le rat et le lapin, respectivement à des doses orales jusqu'à 130 et 60 fois supérieures à la dose humaine, n'ont mis en évidence aucun effet tératogène lié à la lamivudine. Une embryolétalité précoce accrue a été observée chez le lapin à des niveaux d'exposition semblables à ceux recommandés chez l'être humain. Toutefois, ces effets ne se sont pas manifestés chez le rat à des niveaux d'exposition jusqu'à 35 fois supérieurs à ceux de l'être humain. D'après les études réalisées chez l'animal, la lamivudine traverse le placenta et se transmet au fœtus *[voir Toxicologie non clinique (13.2)]*.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Données animales : des études de reproduction ont été menées avec des rats et des lapins à des doses allant jusqu'à 14 et 19 fois la dose humaine, sur la base de comparaisons de surface corporelle. Elles n'ont mis en évidence aucune altération de la fertilité ni fœtotoxicité dues au ténofovir.

8.3 Allaitement

Les Centers for Disease Control and Prevention (centres de contrôle et de prévention des maladies) recommandent aux femmes infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter leur enfant pour réduire le risque de transmission post-natale du virus. En raison du risque de transmission du VIH-1 et d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il doit être indiqué aux mères de ne pas allaiter en cas de traitement par Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil.

Lamivudine : la lamivudine est excrétée dans le lait maternel humain. Des échantillons de lait maternel prélevés sur 20 mères recevant de la lamivudine en monothérapie (300 mg deux fois par jour) ou en association (150 mg de lamivudine deux fois par jour et 300 mg de zidovudine deux fois par jour) contenaient des concentrations mesurables de lamivudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : des échantillons de lait maternel obtenus auprès de cinq femmes infectées par le VIH-1 pendant la première semaine post-partum ont montré que le ténofovir passe dans le lait maternel à faible dose. L'impact de cette exposition pour l'enfant allaité est inconnu.

8.4 Usage pédiatrique

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés ne peut être administré qu'aux patients infectés par le VIH-1 âgés de plus de 16 ans et pesant au moins 35 kg. Ce médicament étant une association à dose fixe, la posologie ne peut pas être ajustée pour les patients plus jeunes et plus maigres. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 16 ans ou pesant moins de 35 kg *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

8.5 Usage gériatrique

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil : les essais cliniques sur la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer si la réponse au traitement chez ces sujets est différente de celle des sujets plus jeunes. De façon générale, le choix de la dose pour les patients âgés requiert une prudence particulière et doit tenir compte de la fréquence supérieure des insuffisances hépatiques, rénales ou cardiaques au sein de cette population, ainsi que des maladies et traitements concomitants.

8.6 Patients atteints d'insuffisance rénale

L'utilisation de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (c'est-à-dire ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse car il s'agit d'une association à dose fixe qui ne peut pas être ajustée.

10 SURDOSAGE

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité, et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en œuvre.

Lamivudine

Il n'existe aucun antidote connu à la lamivudine. Un cas de patient adulte ayant ingéré 6 g de lamivudine a été rapporté ; aucun signe ou symptôme clinique n'a été observé et les analyses hématologiques sont demeurées normales. Deux cas de surdosage pédiatrique ont été rapportés dans l'étude ACTG300. L'un impliquait la prise d'une dose unique de 7 mg/kg de lamivudine, l'autre l'administration de 5 mg/kg de lamivudine deux fois par jour pendant 30 jours. Aucun signe ni symptôme clinique n'a été constaté dans les deux cas. Une quantité négligeable de lamivudine ayant été éliminée via hémodialyse (4 heures), dialyse péritonéale continue ambulatoire et dialyse péritonéale automatique, on ignore si une hémodialyse continue aurait fourni un bénéfice clinique dans l'éventualité d'un surdosage de lamivudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil

On dispose de données cliniques limitées sur l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg à des doses supérieures à la dose thérapeutique. Dans l'étude 901, 600 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ont été administrés par voie orale à 8 sujets pendant 28 jours. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets de doses supérieures ne sont pas connus.

Le ténofovir est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. À la suite d'une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, une séance d'hémodialyse de 4 heures élimine approximativement 10 % de la dose de ténofovir administrée.

11 DESCRIPTION

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés est une association à dose fixe de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil. La lamivudine (également appelée 3TC) est un médicament antirétroviral qui appartient à la classe des analogues nucléosidiques synthétiques. Le fumarate de ténofovir disoproxil (promédicament du ténofovir) est converti in vivo en ténofovir, un phosphonate nucléosidique acyclique (nucléotide) analogue de l'adénosine 5'-monophosphate. La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil inhibent tous deux la transcriptase inverse du VIH-1.

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés est à prise orale. Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil) qui en sont les principes actifs. Les comprimés contiennent également les substances inactives suivantes : lactose monohydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique, povidone, alcool isopropylique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, laque aluminique bleue FD&C #2 (indigotine), stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane et triacétylglycérol.

Lamivudine

La lamivudine (également appelée 3TC) est un analogue nucléosidique synthétique qui agit contre le VIH-1 et le VHB. Son nom chimique est (2R, cis)-4-amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-(1H)-pyrimidin-2-un. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. Elle est également connue sous le nom de 2', 3'-didéoxy, 3'-thiacytidine. Sa formule moléculaire est $C_8H_{11}N_3O_3S$ et sa masse moléculaire est de 229,3. Sa formule structurelle est la suivante :

La lamivudine est une poudre cristalline de couleur blanche à écrue, présentant une solubilité d'environ 70 mg/ml dans l'eau à 20 °C.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un acide fumarique de l'ester du bis-isopropoxycarbonyloxyméthyl dérivé du ténofovir.

Le nom chimique du fumarate de ténofovir disoproxil est 9-[(*R*)-2 [[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]-méthoxy]phosphinyl]méthoxy]propyl]adénine fumarate (1:1). Sa formule moléculaire est $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ et son poids moléculaire 635,52. Sa formule structurelle est la suivante:

Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre cristalline de couleur blanche à écrue, présentant une solubilité de 13,4 mg/ml dans de l'eau distillée à 25 °C. Il a un coefficient de partition (log p) octanol/tampon de phosphate (pH 6,5) de 1,25 à 25 °C.

Tous les dosages indiqués dans la présente notice concernent le fumarate de ténofovir disoproxil, sauf indication contraire.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pour plus de détails sur le mécanisme d'action, l'activité antivirale, la résistance et la résistance croisée, consulter les informations de prescription de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

12.1 Mécanisme d'action

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés est une association à dose fixe des médicaments antirétroviraux lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Microbiologie (12.4)]*.

12.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique chez l'adulte :

La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil, qui composent l'association en comprimés (300 mg/300 mg), étaient bioéquivalents à EPIVIR (lamivudine) Comprimés et VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil) Comprimés, respectivement, après l'administration à des volontaires sains à jeun et après un repas.

Lamivudine

Les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la lamivudine 300 mg comprimé, administrée une fois par jour pendant 7 jours, ont été comparées à celles de la lamivudine 150 mg comprimé 2 fois par jour pendant 7 jours dans le cadre d'une étude croisée conduite chez 60 volontaires sains. En termes d'$ASC_{24,éq}$ plasmatique, les expositions à la lamivudine obtenues avec Lamivudine 300 mg une fois par jour étaient comparables à celles observées avec la lamivudine 150 mg deux fois par jour ; cependant, la $C_{max,éq}$ était supérieure de 66 % et la C_{min} inférieure de 53 % par rapport à la posologie de 150 mg deux fois par jour. Les expositions intracellulaires au triphosphate de lamivudine dans les cellules mononucléaires de sang périphérique se sont également révélées comparables en termes d'$ASC_{24,ss}$ et $C_{max24,ss}$. Toutefois les valeurs résiduelles ont été inférieures à celles observées avec la posologie 150 mg 2 fois par jour. Une plus grande variabilité entre les sujets a été constatée au niveau des concentrations intracellulaires du triphosphate de lamivudine qu'au niveau des concentrations plasmatiques minimales de lamivudine. La pertinence clinique des différences observées au niveau des concentrations plasmatiques de lamivudine et des concentrations intracellulaires du triphosphate de lamivudine est encore inconnue.

Absorption et biodisponibilité : la lamivudine a été rapidement absorbée suite à son administration orale chez des patients infectés par le VIH-1. Pour les 12 patients adultes évalués, la biodisponibilité absolue de la substance était de 86 % ± 16 % (moyenne ± ÉT) pour la formulation en comprimé de 150 mg et de 87 % ± 13 % pour la formulation en solution buvable. L'administration orale de 2 mg/kg de lamivudine 2 fois par jour à 9 adultes infectés par le VIH-1 a induit une concentration sérique maximale (C_{max}) de 1,5 ± 0,5 µg/ml (moyenne ± ÉT). L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et la C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose orale administrée (de 0,25 à 10 mg/kg).

Le rapport d'accumulation de la lamivudine chez les adultes asymptomatiques infectés par le VIH-1 ayant une fonction rénale normale a été de 1,50 après 15 jours d'administration orale de 2 mg/kg deux fois par jour.

Effets de la nourriture sur l'absorption orale : une dose expérimentale de 25 mg de lamivudine a été administrée par voie orale à 2 reprises à 12 patients asymptomatiques infectés par le VIH-1 : la première fois à jeun et la seconde avec de la nourriture (1 099 kcal ; 75 g de lipides, 34 g de protéines, 72 g de glucides). L'absorption de la lamivudine s'est révélée plus lente en cas de prise alimentaire (T_{max} : 3,2 ± 1,3 h) qu'en cas d'administration à jeun (T_{max} : 0,9 ± 0,3 h) ; la C_{max} de la lamivudine prise avec de la nourriture était inférieure de 40 % ± 23 % (moyenne ± ÉT) à celle observée lors de l'administration à jeun. Aucune différence significative en termes d'exposition systémique (ASC_∞) n'a été constatée selon que la substance ait été administrée avec des aliments ou à jeun : les comprimés de lamivudine peuvent donc être pris avec ou sans nourriture.

Distribution : le volume apparent de distribution après administration IV de lamivudine à 20 patients était de 1,3 ± 0,4 l/kg, ce qui suggère que la lamivudine se diffuse dans les espaces extravasculaires. Le volume de distribution s'est révélé indépendant de la dose administrée et n'a montré aucune corrélation avec le poids corporel.

La liaison de la lamivudine aux protéines plasmatiques humaines est limitée (< 36 %). Les études *in vitro* ont montré que, pour un intervalle de concentration de 0,1 à 100 µg/ml, la quantité de lamivudine fixée aux érythrocytes varie entre 53 et 57 %, indépendamment de la concentration.

Métabolisme : La métabolisation de la lamivudine constitue une voie d'élimination mineure. Chez l'être humain, le seul métabolite connu de la lamivudine est le trans-sulfoxyde. Dans les 12 heures qui suivent l'administration d'une dose orale unique de lamivudine à 6 adultes infectés par le VIH-1, 5,2 % ± 1,4 % (moyenne ± ÉT) de la dose a été excrétée dans les urines sous forme de trans-sulfoxyde. Les concentrations sériques du métabolite n'ont pas été évaluées.

Élimination : La lamivudine est essentiellement éliminée sous forme inchangée dans les urines par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique organique. Chez 9 sujets sains ayant reçu une dose orale unique de 300 mg de lamivudine, la clairance rénale a été de 199,7 ± 56,9 ml/min (moyenne ± ÉT). Chez 20 patients infectés par le VIH-1 ayant reçu une seule dose en IV, la clairance rénale était de 280,4 ± 75,2 ml/min (moyenne ± ÉT), représentant 71 % ± 16 % (moyenne ± ÉT) de la clairance totale de la lamivudine.

Dans la plupart des études à dose unique menées chez des patients infectés par le VIH-1, par le VHB ou chez des sujets sains, la demi-vie d'élimination moyenne observée ($t_{1/2}$) dans du sérum prélevé au cours des 24 heures qui ont suivi l'administration a été comprise entre 5 et 7 heures. Chez des patients infectés par le VIH-1, la clairance totale a été de 398,5 ± 69,1 ml/min (moyenne ± ÉT). La clairance orale et la demi-vie d'élimination se sont avérées indépendantes de la dose administrée et du poids corporel sur un intervalle de doses orales compris entre 0,25 à 10 mg/kg.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Les propriétés pharmacocinétiques du fumarate de ténofovir disoproxil ont été évaluées chez des volontaires sains et des patients infectés par le VIH-1. Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir sont similaires dans ces deux populations.

Absorption

Le fumarate de ténofovir disoproxil est une prodrogue et un ester hydrosoluble de la substance active ténofovir. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25 %. Suite à l'administration orale d'une dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg à des sujets infectés par le VIH-1 à jeun, les concentrations sériques maximales (C_{max}) sont atteintes en 1,0 ± 0,4 h. Les valeurs C_{max} et ASC sont de 0,30 ± 0,09 µg/ml et 2,29 ± 0,69 µg·h/ml, respectivement.

Les propriétés pharmacocinétiques du ténofovir sont proportionnelles à la dose de fumarate de ténofovir disoproxil administrée sur un intervalle de dose compris entre 75 à 600 mg, et ne sont pas altérées par une administration répétée.

Distribution

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques humaines est inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml. Après administration intraveineuse de ténofovir à raison de 1,0 mg/kg et 3,0 mg/kg, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre est de 1,3 ± 0,6 l/kg et 1,2 ± 0,4 l/kg.

Métabolisme et élimination

Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats des enzymes du CYP.

Suite à l'administration IV de ténofovir, près de 70 à 80 % de la dose sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée dans les 72 heures qui suivent la prise du médicament. Après administration orale d'une dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil, la demi-vie d'élimination terminale du ténofovir est de 17 heures environ. Suite à l'administration orale de doses multiples de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (avec de la nourriture), 32 ± 10 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines au bout de 24 heures.

Le ténofovir est éliminé par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. D'autres agents également éliminés par voie rénale peuvent entrer en compétition avec le ténofovir pour cette voie d'élimination.

Effets de la nourriture sur l'absorption orale

L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil à la suite d'un repas riche en lipides (~700 à 1000 kcal contenant 40 à 50 % de matières grasses) augmente sa biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC0-∞ du ténofovir d'environ 40 % et une élévation de la C_{max} d'environ 14 %. Cependant, l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du ténofovir par rapport à la prise du médicament à jeun. La prise alimentaire allonge le délai d'atteinte de la C_{max} du ténofovir d'environ une heure. Les valeurs C_{max} et ASC du ténofovir sont de 0,33 ± 0,12 µg/ml et 3,32 ± 1,37 µg·h/ml suite à l'administration de doses multiples de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour avec de la nourriture, lorsque la composition du repas n'était pas contrôlée.

Effet de la nourriture sur l'absorption de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés : la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil, qui composent l'association en comprimés (300 mg/300 mg), étaient bioéquivalents à EPIVIR (lamivudine) Comprimés et VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil) Comprimés, respectivement, lors de l'administration à des volontaires sains à jeun et après un repas. L'association en comprimés fait par conséquent l'objet des mêmes instructions posologiques qu'EPIVIR Comprimés et que VIREAD Comprimés qui peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Populations spéciales

Patients atteints d'insuffisance rénale : *voir Utilisation chez les populations spécifiques (8.6)*

L'utilisation de **Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés** n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (c'est-à-dire ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse car il s'agit d'une association à dose fixe qui ne peut pas être ajustée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Lamivudine : les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été évaluées chez l'adulte atteint d'insuffisance hépatique. La diminution de la fonction hépatique n'a eu aucune incidence sur les paramètres pharmacocinétiques ; aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine en présence d'une décompensation hépatique n'ont pas été établies.

Fumarate de ténofovir disoproxil : la pharmacocinétique du ténofovir après une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH et présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Aucune altération majeure de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique comparativement à des sujets non atteints. Aucune modification de la posologie du fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients pédiatriques

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré aux patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de moins de 16 ans ou pesant moins de 35 kg.

Patients gériatriques

La pharmacocinétique de la lamivudine et du ténofovir après leur administration à des patients de plus de 65 ans n'a pas été étudiée *[voir Utilisation chez les populations spécifiques (8.5)]*.

Sexe

Lamivudine : il n'existe aucune différence significative liée au sexe s'agissant de la pharmacocinétique de la lamivudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ne diffèrent pas en fonction du sexe.

Origine ethnique

Lamivudine : il n'existe aucune différence significative liée à l'origine ethnique s'agissant de la pharmacocinétique de la lamivudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : le nombre insuffisant de personnes appartenant à des groupes raciaux et ethniques autres que le groupe de personnes blanches n'a pas permis de déterminer de manière adéquate d'éventuelles différences pharmacocinétiques entre ces populations.

Évaluation des interactions médicamenteuses : *voir Interactions médicamenteuses (7)*

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée avec Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés.

Lamivudine

Interféron Alfa : une étude conduite avec 19 hommes en bonne santé n'a identifié aucune interaction pharmacocinétique significative entre la lamivudine et l'interféron alfa *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.

Ribavirine : les données obtenues *in vitro* indiquent que la ribavirine réduit la phosphorylation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine. Cependant, aucune interaction pharmacocinétique (p. ex. concentrations plasmatiques ou concentrations intracellulaires du métabolite actif triphosphorylé) ou pharmacodynamique (p. ex. perte de suppression virologique du VIH-1/VHC) n'a été observée lors de l'administration concomitante de ribavirine et de lamivudine (n = 18), de stavudine (n = 10) ou de zidovudine (n = 6) dans le cadre d'une multithérapie à des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.

Triméthoprime/sulfaméthoxazole : la lamivudine et le TMP/SMX ont été co-administrés à 14 patients infectés par le VIH-1 dans une étude croisée monocentrique, randomisée et ouverte. Chaque patient a reçu d'une part une dose unique de 300 mg de lamivudine et d'autre part du TMP 160 mg/SMX 800 mg une fois par jour pendant 5 jours avec une dose de lamivudine 300 mg le cinquième jour, selon un plan d'étude croisé. La co-administration de TMP/SMX et de lamivudine a induit une élévation de 43 % ± 23 % (moyenne ± ÉT) de l'ASC_∞ de la lamivudine, une diminution de 29 % ± 13 % de sa clairance orale et une baisse de 30 % ± 36 % de sa clairance rénale. Les propriétés pharmacocinétiques du TMP et du SMX n'ont pas été modifiées par la co-administration de la lamivudine *[voir Interactions médicamenteuses (7.2)]*.

Zidovudine : aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique de la lamivudine ou de la zidovudine n'a été observée chez 12 patients adultes infectés par le VIH-1 asymptomatiques ayant reçu une dose unique de zidovudine (200 mg) en association avec de la lamivudine à doses répétées (300 mg toutes les 12 h) - *[voir Interactions médicamenteuses (7.3)]*.

Fumarate de ténofovir disoproxil

À des concentrations bien plus élevées (~ 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 isoformes du CYP humain suivantes : CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2E1. Une diminution légère mais cependant significative (6 %) du métabolisme du substrat du CYP1A a toutefois été observée. D'après les résultats des études *in vitro* et les données disponibles sur la voie d'élimination du ténofovir, le risque d'interactions médiées par le CYP entre le ténofovir et d'autres médicaments est faible.

Le fumarate de ténofovir disoproxil a été évalué chez des volontaires sains en association avec d'autres antirétroviraux et d'autres médicaments concomitants potentiels. Les tableaux 5 et 6 résument les effets des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique du ténofovir ainsi que ceux du fumarate de ténofovir disoproxil sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre le fumarate de ténofovir disoproxil et l'éfavirenz, la méthadone, le nelfinavir, les contraceptifs oraux ou la ribavirine.

Tableau 5 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir[a] en présence du médicament co-administré

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir[b] (IC à 90 %) C_{max}	ASC	C_{min}
Abacavir	300 1 fois	8	⇔	⇔	NC
Atazanavir[c]	400 1 fois/jour x 14 jours	33	↑ 14 (↑ 8 à ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 à ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 à ↑ 30)
Didanosine[d]	250 ou 400 1 fois/jour x 7 jours	14	⇔	⇔	⇔
Emtricitabine	200 1 fois/jour x 7 jours	17	⇔	⇔	⇔
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800 3 fois/jour x 7 jours	13	↑ 14 (↓ 3 à ↑ 33)	⇔	⇔
Lamivudine	150 2 fois/jour x 7 jours	15	⇔	⇔	⇔
Lopinavir/ ritonavir	400/100 2 fois/jour x 14 jours	24	⇔	↑ 32 (↑25 à ↑38)	↑ 51 (↑37 à ↑66)
Saquinavir/ ritonavir	1 000/100 2 fois/jour x 14 jours	35	⇔	⇔	↑ 23 (↑ 16 à ↑ 30)
Tacrolimus	0,05 mg/kg 2 fois/jour x 7 jours	21	↑ 13 (↑ 1 à ↑ 27)	⇔	⇔

a. Les sujets ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour.
b. Augmentation = ↑, Diminution = ↓, Pas d'effet = ⇔; NC = Non calculé
c. Informations de prescription de Reyataz (sulfate d'atazanavir)
d. Les sujets ont reçu la didanosine en comprimés tamponnés

Tableau 6 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence de fumarate de ténofovir disoproxil

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administréa (IC à 90 %) C_{max}	ASC	C_{min}
Abacavir	300 1 fois	8	↑ 12 (↓ 1 à ↑ 26)	⇔	NA
Atazanavir[b]	400 1 fois/jour x 14 jours	34	↓ 21 (↓ 27 à ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 à ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 à ↓ 32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/ritonavir 300/100 1 fois/jour x 42 jours	10	↓ 28 (↓ 50 à ↓ 5)	↓ 25[c] (↓ 42 à ↓ 3)	↓ 23[c] (↓ 46 à ↑ 10)
Didanosine[d]	250 en une prise, avec du fumarate de ténofovir disoproxil et un repas légère	33	↓ 20[f] (↓ 32 à ↓ 7)	⇔	NA
Emtricitabine	200 1 fois/jour x 7 jours	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 à ↑ 29)
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	⇔	↑ 13 (↑ 11 à ↑ 15)	⇔
Indinavir	800 3 fois/jour x 7 jours	12	↓ 11 (↓ 30 à ↑ 12)	⇔	⇔
Lamivudine	150 2 fois/jour x 7 jours	15	↓ 24 (↓ 34 à ↓ 12)	⇔	⇔
Lopinavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 deux fois jour x 14 jours	24	⇔	⇔	⇔
Ritonavir			⇔	⇔	⇔
Saquinavir	Saquinavir/ritonavir 1 000/100 2 fois/jour x 14 jours	32	↑ 22 (↑ 6 à ↑ 41)	↑29[g] (↑ 12 à ↑ 48)	↑ 49[g] (↑ 23 à ↑ 76)
Ritonavir			⇔	⇔	↑ 23 (↑ 3 à ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg 2 fois/jour x 7 jours	21	⇔	⇔	⇔

a. Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Aucun effet = ⇔ ; NA = Non applicable
b. Informations de prescription de Reyataz (sulfate d'atazanavir)
c. Chez les sujets infectés par le VIH, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec l'association atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg s'est traduite par des valeurs ASC et Cmin d'atazanavir 2,3 à 4 fois supérieures aux valeurs observées avec l'atazanavir 400 mg administré seul.
d. Informations de prescription de Videx EC (didanosine). Les sujets ont reçu la didanosine en gélules gastro-résistantes.
e. 373 kcal, 8,2 de lipides
f. Par comparaison avec la didanosine (gastro-résistante) 400 mg administrée seule et à jeun.
g. On ne s'attend pas à des augmentations cliniquement significatives de l'ASC et de la Cmin. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de co-administration de TDF et de saquinavir potentialisé par du ritonavir.

La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine doit être entreprise avec prudence *[voir Interactions médicamenteuses (7.4)]*. L'administration de didanosine 400 mg avec des doses multiples de fumarate de ténofovir disoproxil, induit une augmentation significative de la C_{max} et de l'ASC. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Lors de l'administration concomitante de didanosine 250 mg en gélules enrobées avec du fumarate de ténofovir disoproxil, les expositions systémiques à la didanosine ont été équivalentes à celles observées avec les gélules enrobées de 400 mg administrées seules et à jeun.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action

Lamivudine

Au niveau intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée en son métabolite actif 5'-triphosphate, la lamivudine triphosphate (3TC-TP). Le mode d'action principal de la 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 via la terminaison de la chaîne d'ADN après l'incorporation de l'analogue nucléotidique dans l'ADN viral. Le 3TC-TP est un faible inhibiteur des polymérases α, β et γ de l'ADN des mammifères.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue du diester phosphonate nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et les phosphorylations consécutives par les enzymes cellulaires afin de former du diphosphate de ténofovir, un strict terminateur de chaîne. Le mode d'action du diphosphate de ténofovir est l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH-1 et de la transcriptase inverse du VHB par compétition avec le substrat naturel, le déoxycytidine 5'-triphosphate, induite par incorporation dans l'ADN viral qui provoque la terminaison de la chaîne d'ADN. Le diphosphate de ténofovir est un faible inhibiteur des ADN polymérases α et β des mammifères et de l'ADN polymérase γ des mitochondries.

Activité antivirale

Lamivudine

L'activité antivirale de la lamivudine dirigée contre le VIH-1 a été évaluée sur un certain nombre de lignées cellulaires (y compris des monocytes et des lymphocytes de sang périphérique humain frais) via des dosages de sensibilité standard. Les valeurs de CE_{50} (concentration efficace à 50 %) étaient comprises entre 0,003 et 15 µmol (1 µmol = 0,23 µg/ml). Le VIH-1 issu de sujets naïfs de traitement ne présentant aucune substitution d'acides aminés associée à une résistance a donné des valeurs médianes de CE_{50} de 0,429 µmol (intervalle : 0,200 à 2,007 µmol) avec le test Virco (n = 92 échantillons prélevés au début de l'étude COLA40263) et de 2,35 µmol (1,37 à 3,68 µmol) avec le test Monogram Biosciences (n = 135 échantillons prélevés au début de l'étude ESS30009). Les valeurs de la CE_{50} de la lamivudine contre les différents clades du VIH-1 (A à G) étaient comprises entre 0,001 et 0,120 µmol, et celles contre les isolats du VIH-2 entre 0,003 et 0,120 µmol dans les cellules mononucléaires du sang périphérique. La ribavirine (50 µmol) a divisé par 3,5 l'activité anti-VIH-1 de la lamivudine dans les cellules MT-4. L'association de lamivudine à divers dosages de zidovudine montre une activité antirétrovirale synergétique dans les cellules MT-4 infectées par le VIH-1. Voir les informations de prescription complètes d'EPIVIR-HBV (lamivudine) pour des informations sur l'activité inhibitrice de la lamivudine contre le VHB.

Fumarate de ténofovir disoproxil

L'activité antivirale du ténofovir contre des isolats expérimentaux et cliniques du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur des monocytes/macrophages primaires et sur des lymphocytes de sang périphérique. Les valeurs de CE_{50} (concentration efficace à 50 %) du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µmol. Des effets additifs à synergétiques ont été observés dans des études évaluant l'association de ténofovir et d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine), d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz, névirapine) et d'inhibiteurs de la protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). Le ténofovir a présenté une activité antivirale in vitro contre les clades A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,5 et 2,2 µmol) ainsi qu'une activité spécifique contre les lignées du VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 1,6 et 5,5 µmol).

Résistance

Lamivudine

Des variantes du VIH-1 résistantes à la lamivudine ont été sélectionnées sur des cultures cellulaires. L'analyse génotypique a montré que la résistance était due à une substitution d'acides aminés spécifique dans la transcriptase inverse du VIH-1, au niveau du codon 184, avec remplacement de la méthionine par l'isoleucine ou la valine (M184V/I).

Des souches du VIH-1 résistantes à la fois à la lamivudine et à la zidovudine ont été isolées sur des patients. La susceptibilité de ces isolats cliniques à la lamivudine et à la zidovudine a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Chez des patients recevant la lamivudine en monothérapie ou une association de lamivudine co-administrée avec de la zidovudine, la plupart des isolats de VIH-1 ont développé une résistance phénotypique et génotypique à la lamivudine dans un délai de 12 semaines. Les patients porteurs d'un virus résistant à la zidovudine dès le début de l'étude ont recouvré une sensibilité phénotypique à la zidovudine après 12 semaines de traitement par lamivudine et zidovudine. Le traitement d'association par lamivudine et zidovudine a retardé l'apparition de mutations induisant une résistance à la zidovudine.

Les isolats du VHB résistants à la lamivudine développent des mutations (rtM204V/I) dans le motif YMDD du domaine catalytique de la transcriptase inverse. Les mutations rtM204V/I s'accompagnent souvent d'autres mutations (rtV173L, rtL180M) qui renforcent la résistance à la lamivudine ou agissent comme des mutations compensatoires rendant la réplication plus efficace. Les autres mutations identifiées dans les isolats du VHB résistants à la lamivudine sont rtL80I et rtA181T. Les mêmes formes mutantes du VHB ont été identifiées chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu des traitements antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Des isolats du VIH-1 présentant une susceptibilité réduite au ténofovir ont été sélectionnés sur des cultures cellulaires. Ces virus ont exprimé une mutation K65R de la transcriptase inverse et ont montré une réduction 2 à 4 fois plus importante de la sensibilité au ténofovir.

Dans l'étude 903, menée avec des sujets naïfs de traitement (fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + éfavirenz contre stavudine + lamivudine + éfavirenz) - *[voir Études cliniques (14.1)]*, les analyses génotypiques des isolats prélevés sur des sujets en échec virologique jusqu'à la semaine 144 ont montré que les mutations associées à une résistance à l'éfavirenz et à la lamivudine sont les plus fréquentes, avec une incidence comparable dans les 2 bras de traitement. Une mutation K65R a été observée sur 8 des 47 isolats de patients analysés (17 %) dans le bras fumarate de ténofovir disoproxil et sur 2 des 49 isolats de patients analysés (4 %) dans le bras stavudine. Sur les 8 sujets ayant présenté une mutation K65R du virus dans le bras fumarate de ténofovir disoproxil durant les 144 semaines de l'étude, 7 l'ont développée au cours des premières 48 semaines de traitement et 1 en semaine 96. Aucune autre mutation induisant une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifiée au cours de cette étude.

Dans l'étude 934, menée avec des sujets naïfs de traitement (fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine + éfavirenz contre zidovudine (AZT)/lamivudine (3TC) + éfavirenz), l'analyse génotypique réalisée sur des isolats de VIH-1 prélevés sur tous les sujets en échec virologique confirmé et présentant un taux d'ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies/ml en semaine 144 ou ayant interrompu prématurément leur participation à l'étude a montré que les mutations associées à une résistance à l'éfavirenz étaient les plus fréquentes, avec une incidence comparable dans les deux bras de traitement. Une substitution de l'acide aminé M184V, associée à une résistance à l'emtricitabine et à la lamivudine, a été observée dans 2 isolats sur les 19 analysés dans le groupe emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil et dans 10 isolats sur les 29 analysés dans le groupe zidovudine/lamivudine. Au cours des 144 semaines de l'étude 934, l'analyse génotypique standard n'a mis en évidence aucune substitution K65R décelable dans le VIH-1 des sujets.

Résistance croisée

Lamivudine

Des formes mutantes du VIH-1 résistant à la lamivudine ont présenté une résistance croisée à la didanosine (ddI) et la zalcitabine (ddC). Chez certains patients traités par l'association zidovudine/didanosine ou zidovudine/zalcitabine, des isolats résistants à plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse, dont la lamivudine, ont été identifiés.

Analyse génotypique et phénotypique d'isolats du VIH-1 prélevés en cours de traitement sur des patients en échec virologique : *étude EPV20001* : 53 sujets sur 554 (10 %) enrôlés dans l'étude EPV20001 ont été identifiés comme étant en échec virologique (taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 400 copies/ml) à la semaine 48. Sur ces 53 sujets, 28 avaient été inclus par randomisation dans le groupe traité par lamivudine une fois par jour et 25 dans le groupe traité par lamivudine deux fois par jour. Le taux plasmatique d'ARN du VIH-1 médian mesuré en début d'étude était de 4,9 log_{10} copies/ml pour les sujets du groupe lamivudine une fois par jour et de 4,6 log_{10} copies/ml pour ceux du groupe lamivudine deux fois par jour.

L'analyse génotypique d'isolats prélevés en cours de traitement sur 22 sujets identifiés comme étant en échec virologique dans le groupe recevant la lamivudine une fois par jour a montré que :
- aucun isolat n'exprimait de mutation d'acides aminés associée à une résistance à la zidovudine liée au traitement (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E)
- les isolats de 10 patients sur 22 exprimaient des mutations d'acides aminés associées à une résistance à l'éfavirenz liée au traitement (L100I, K101E, K103N, V108I ou Y181C)
- les isolats de 8 sujets sur 22 exprimaient une mutation d'acides aminés associée à une résistance à la lamivudine liée au traitement (M184I ou M184V).

L'analyse phénotypique d'isolats de VIH-1 sous traitement correspondant aux conditions initiales prélevés sur des sujets (n = 13) recevant de la lamivudine une fois par jour a montré que :
- les isolats de 12 sujets sur 13 étaient sensibles à la zidovudine
- les isolats de 8 sujets sur 13 présentaient une baisse de la sensibilité à l'éfavirenz 25 à 295 fois supérieure
- les isolats de 7 sujets sur 13 présentaient une baisse de la sensibilité à la lamivudine 85 à 299 fois supérieure.

Étude EPV40001 : cinquante patients ont reçu l'association zidovudine 300 mg 2 fois par jour + abacavir 300 mg 2 fois par jour + lamivudine 300 mg une fois par jour et 50 sujets ont reçu l'association zidovudine 300 mg + abacavir 300 mg + lamivudine 150 mg, tous trois deux fois par jour. Le taux plasmatique d'ARN du VIH-1 médian mesuré en début d'étude pour les sujets des 2 groupes était respectivement de 4,79 log_{10} copies/ml et 4,83 log_{10} copies/ml. Quatorze des 50 sujets du groupe lamivudine une fois par jour et neuf des 50 sujets du groupe lamivudine 2 fois par jour ont été identifiés comme étant en échec virologique.

L'analyse génotypique des isolats de VIH-1 prélevés en cours de traitement sur les sujets (n = 9) du groupe lamivudine une fois par jour a montré que les isolats de 6 sujets présentaient uniquement une mutation M184V associée à une résistance à l'abacavir et/ou la lamivudine. Parmi les isolats prélevés en cours de traitement sur des sujets (n = 6) recevant de la lamivudine 2 fois par jour, ceux de 2 sujets présentaient une mutation M184V uniquement, et ceux de 2 sujets présentaient une mutation M184V accompagnée de mutations d'acides aminés associées à une résistance à la zidovudine.

L'analyse phénotypique des isolats de VIH-1 prélevés en cours de traitement sur des sujets (n = 6) recevant de la lamivudine une fois par jour a révélé que les isolats de VIH-1 de 4 sujets présentaient une sensibilité à la lamivudine réduite de 32 à 53 fois. Les isolats de VIH-1 de ces 6 sujets étaient sensibles à la zidovudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Une résistance croisée a été reconnue entre certains inhibiteurs de la transcriptase inverse. La mutation K65R sélectionnée par le ténofovir l'est également chez certains sujets infectés par le VIH-1 et traités par abacavir, didanosine ou zalcitabine. Les isolats du VIH-1 porteurs de cette mutation se caractérisent également par une diminution de leur sensibilité à l'emtricitabine et à la lamivudine. Par conséquent, une résistance croisée entre ces médicaments peut survenir chez des patients dont le virus a subi la mutation K65R. Les isolats de sujets (n = 20) dont le VIH-1 exprimait une moyenne de 3 mutations de la transcriptase inverse associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont montré une réduction de la sensibilité au ténofovir 3,1 fois supérieure.

Dans les études 902 et 907 conduites avec des sujets déjà traités (comparaison des associations fumarate de ténofovir disoproxil + traitement d'entretien standard (TES) et placebo + TES), 14 des 304 (5 %) sujets traités par fumarate de ténofovir disoproxil en échec virologique jusqu'à la semaine 96 ont présenté une diminution plus de 1,4 fois supérieure (médiane : 2,7 fois) de la sensibilité au ténofovir. L'analyse génotypique des isolats prélevés au départ et résistants a montré le développement de la mutation K65R sur le gène de la transcriptase inverse du VIH-1.

La réponse virologique induite par le fumarate de ténofovir disoproxil a été évaluée par rapport au génotype viral initial (n = 222) chez des sujets ayant déjà suivi un traitement participant aux études 902 et 907. Dans ces études cliniques, 94 % des participants évalués avaient des isolats du VIH-1 initiaux exprimant au moins une mutation associée aux INTI. Les réponses virologiques des sujets inclus dans la sous-étude génotypique ont été comparables aux résultats de l'étude globale.

Plusieurs études préliminaires ont été réalisées en vue d'évaluer l'effet de mutations et de schémas mutationnels spécifiques sur la réponse virologique. Compte tenu du grand nombre de comparaisons possibles, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée. Divers degrés de résistance croisée au fumarate de ténofovir disoproxil ainsi que des mutations préexistantes associées à une résistance à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, ou K219Q/E/N) ont été observés et semblent dépendre du type et du nombre de mutations spécifiques. Les sujets traités par fumarate de ténofovir disoproxil dont le VIH-1 exprimait au moins trois mutations associées à une résistance à la zidovudine, y compris la mutation M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont moins bien répondu au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil, bien que cette réponse se soit avérée supérieure à celle associée au placebo. La présence des mutations D67N, K70R, T215Y/F ou K219Q/E/N n'a pas semblé avoir d'incidence sur la réponse thérapeutique au fumarate de ténofovir disoproxil. Les sujets dont le virus exprimait une substitution L74V sans substitutions associées à la résistance à la zidovudine (N=8) ont eu une réponse réduite au fumarate de ténofovir disoproxil. Des données limitées sont disponibles pour les sujets dont le virus exprimait une substitution Y115F (N=23), une substitution Q151M (N=2) ou une insertion T69 (N=4), tous ayant eu une réponse réduite.

Dans les analyses définies dans le protocole, la réponse virologique au fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été réduite chez les sujets infectés par le VIH-1 exprimant la mutation M184V associée à une résistance à l'abacavir/emtricitabine/lamivudine. Chez ces sujets, les effets sur le taux d'ARN du VIH-1 se sont prolongés jusqu'à la semaine 48.

Analyses phénotypiques des études 902 et 907

L'analyse phénotypique réalisée sur le VIH-1 des sujets déjà traités (N=100) a mis en avant une corrélation entre la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil et la réponse au traitement par cet agent. Le tableau 7 présente la réponse du taux d'ARN du VIH-1 en fonction de la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil.

Tableau 7 Réponse du taux d'ARN du VIH-1 à la semaine 24, en fonction de la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil (en intention de traiter)[a]

Sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil[b]	Variation du taux d'ARN du VIH 1[c] (n)
<1	-0,74 (35)
>1 et ≤3	-0,56 (49)
>3 et ≤4	-0,3 (7)
>4	-0,12 (9)

a. La sensibilité au ténofovir a été déterminée par l'essai phénotypique Antivirogram (Virco).
b. Facteur de variation de la sensibilité par rapport au virus sauvage.
c. Variation moyenne du taux d'ARN du VIH 1 par rapport aux valeurs de départ jusqu'à la semaine 24 ($DAVG_{24}$) en log_{10} copies/ml.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité

Lamivudine : les études de cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez la souris et le rat n'ont mis en évidence aucun potentiel cancérogène à des niveaux d'exposition jusqu'à 10 fois (souris) et 58 fois (rats) supérieurs à ceux observés chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée pour l'infection par le VIH-1. La lamivudine n'a montré aucune activité lors du test de mutagénicité microbienne ni du test de transformation cellulaire *in vitro*, mais a en revanche montré une faible activité mutagène *in vitro* lors d'un test cytogénétique réalisé avec des lymphocytes humains en culture et lors du test du lymphome de souris. Cependant, la lamivudine n'a montré aucun signe d'activité génotoxique *in vivo* chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg, induisant des taux plasmatiques 35 à 45 fois supérieurs à ceux observés chez l'être humain à la dose recommandée pour l'infection par le VIH-1. Dans une étude portant sur les performances de reproduction, de la lamivudine a été administrée à des rats à des doses allant jusqu'à 4 000 mg/kg/jour, entraînant des concentrations plasmatiques 47 à 70 fois supérieures à celles observées chez l'être humain, n'ont mis en évidence aucune altération de la fertilité ni aucun effet sur la survie, la croissance et le développement des petits jusqu'à leur sevrage.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Des études de cancérogénicité à long terme du fumarate de ténofovir disoproxil administré par voie orale à des souris et des rats ont été réalisées avec des niveaux d'exposition jusqu'à environ 16 fois (souris) et 5 fois (rats) supérieurs à ceux observés chez l'être humain à la dose thérapeutique pour une infection par le VIH-1. À la dose élevée chez des souris femelles, l'incidence des adénomes hépatiques a augmenté à des expositions 16 fois supérieures à celles de l'être humain. Chez les rats, aucune cancérogénicité n'a été détectée à des expositions jusqu'à 5 fois supérieures à celles observées chez l'être humain à la dose thérapeutique.

Le fumarate de ténofovir disoproxil est apparu mutagène dans le test du lymphome de souris *in vitro*, alors que le test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test de Ames) s'est avéré négatif. Le test du micronoyau de souris *in vivo* s'est révélé négatif lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était administré à des souris mâles.

Aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé lors de l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil à des rats mâles à une dose équivalente à 10 fois la dose humaine, sur la base de comparaisons de surface corporelle, pendant les 28 jours précédant l'accouplement, et à des rates pendant les 15 jours précédant l'accouplement et pendant les 7 premiers jours de gestation. Une altération du cycle œstral chez les rates a toutefois été observée.

13.2 Études de toxicologie sur la reproduction

Lamivudine : des études sur la reproduction ont été réalisées avec des rats et des lapins recevant des doses orales allant jusqu'à 4 000 mg/kg/jour et 1 000 mg/kg/jour, respectivement, induisant des concentrations plasmatiques atteignant jusqu'à 35 fois environ celle obtenue avec la dose recommandée pour le VIH chez l'adulte. Aucun effet tératogène lié à la lamivudine n'a été observé. Des signes d'embryolétalité précoce ont été identifiés chez le lapin à des expositions comparables à celles observées chez l'être humain, mais cet effet ne s'est pas manifesté chez le rat à des expositions jusqu'à 35 fois supérieures à celle de l'être humain. Des études effectuées avec des rates et des lapines gravides ont montré que la lamivudine passe dans le fœtus par l'intermédiaire du placenta.

13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale

Fumarate de ténofovir disoproxil : le ténofovir et le fumarate de ténofovir disoproxil administrés dans le cadre d'études de toxicologie sur des rats, des chiens et des primates à des expositions (en fonction des ASC) au moins 6 fois supérieures à celles observées chez l'être humain ont entraîné une toxicité osseuse. Chez les primates, la toxicité osseuse s'est traduite par une ostéomalacie. L'ostéomalacie observée chez les primates semble être réversible dès la réduction de la dose ou l'arrêt du ténofovir. Chez les rats et les chiens, la toxicité osseuse s'est manifestée sous forme de diminution de la densité minérale osseuse. Les mécanismes sous-jacents de cette toxicité osseuse ne sont pas connus.

Des signes de toxicité rénale ont été constatés chez 4 espèces animales. Des augmentations de la créatinine sérique, de l'azote uréique sanguin, de la glycosurie, de la protéinurie, de la phosphaturie et/ou de la calciurie et des baisses du phosphate sérique ont été observées à des degrés divers chez ces animaux. Ces toxicités ont été rapportées à des expositions (en fonction des ASC) 2 à 20 fois supérieures à celles observées chez l'être humain. On ne connaît pas le lien entre les anomalies rénales, en particulier la phosphaturie, et la toxicité osseuse.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Efficacité clinique chez les patients infectés par le VIH-1

Patients adultes vierges de traitement

Étude 903

L'étude 903 a fourni des données portant sur 144 semaines, obtenues dans le cadre d'un essai multicentrique, en double aveugle, avec traitement de référence, comparant le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) (300 mg une fois par jour) administré en concomitance avec la lamivudine et l'éfavirenz à l'association stavudine (d4T), lamivudine et éfavirenz administrée chez 600 sujets naïfs de traitement. Les sujets avaient un âge moyen de 36 ans (extrêmes : 18 à 64) ; 74 % étaient des hommes, 64 % de type caucasien et 20 % de type africain. La numération moyenne des cellules CD4⁺ en début d'étude était de 279 cellules/mm³ (intervalle de 3 à 956) et le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 en début d'étude était de 77 600 copies/ml (intervalle de 417 à 5 130 000). Les sujets ont été stratifiés en fonction du taux initial d'ARN du VIH-1 et du nombre initial de CD4⁺. 43 % des sujets présentaient une charge virale initiale > 100 000 copies/ml et 39 % un taux de CD4⁺ < 200 cellules/ml. Les résultats thérapeutiques obtenus aux semaines 48 et 144 sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Résultats du traitement randomisé en semaines 48 et 144 (étude 903)

Résultats	À la semaine 48: TDF + + 3TC + EFV (N=299)	À la semaine 48: d4T + 3TC + EFV (N=301)	À la semaine 144: TDF + + 3TC + EFV (N=299)	À la semaine 144: d4T + 3TC + EFV (N=301)
Réponse au traitement[a]	79%	82%	68%	62%
Échec virologique[b]	6%	4%	10%	8%
Rebond	5%	3%	8%	7%
Aucune suppression	0%	1%	0%	0%
Ajout d'un agent antirétroviral	1%	1%	2%	1%
Décès	<1%	1%	<1%	2%
Interruption en raison d'un effet indésirable	6%	6%	8%	13%
Interruption pour d'autres raisons[c]	8%	7%	14%	15%

a. Les sujets ont obtenu et maintenu une charge virale confirmée d'ARN du VIH 1 < 400 copies/ml jusqu'aux semaines 48 et 144.
b. Inclut le rebond viral confirmé et l'échec d'obtention d'une charge virale confirmée < 400 copies/ml jusqu'aux semaines 48 et 144.
c. Inclut les patients perdus de vue, ceux qui se sont retirés de l'étude, qui présentaient des problèmes d'observance ou qui ne respectaient pas le protocole, entre autres.

Au sein des populations stratifiées en début d'étude sur la base du taux d'ARN du VIH-1 (> ou ≤ 100 000 copies/ml) et de CD4⁺ (< ou ≥ 200 cellules/mm³), des concentrations plasmatiques de l'ARN du VIH-1 inférieures à 400 copies/ml en semaine 144 ont été atteintes dans les deux groupes de traitement. Sur les 144 semaines de traitement, 62 % des sujets du bras fumarate de ténofovir disoproxil et 58 % de ceux du bras stavudine, ont atteint et maintenu un taux d'ARN du VIH-1 confirmé < 50 copies/ml. L'augmentation moyenne du taux de CD4⁺ par rapport aux valeurs de référence a été de 263 cellules/mm³ pour le bras fumarate de ténofovir disoproxil et de 283 cellules/mm³ pour le bras stavudine.

Au cours de ces 144 semaines, 11 sujets du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et 9 du groupe stavudine ont développé un événement de la classe C du CDC.

16 PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION

Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil est disponible en Comprimés. Chaque comprimé contient 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil, et 300 mg de lamivudine USP. Les comprimés sont pelliculés, de couleur bleue claire, en forme de capsules, biconvexes et portent l'inscription « 129 » gravée sur une face et « H » sur l'autre face. Conditionnements disponibles :

Flacons de 30 comprimés (NDC 68554-3049-0)
Flacons de 60 comprimés (NDC 68554-3049-1)
Flacons de 100 comprimés (NDC 68554-3049-2)
Flacons de 500 comprimés (NDC 68554-3049-3)

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conservez le flacon soigneusement fermé. Administrer uniquement à partir du récipient d'origine. Ne pas utiliser si la feuille adhésive fermant le flacon est déchirée ou manquante.

Ne pas utiliser si la feuille adhésive fermant le flacon est déchirée ou manquante.

17 INFORMATION AU PATIENT

17.1 Conseils au patient

Il doit être conseillé aux patients ce qui suit :
- Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH-1 ; les patients peuvent continuer à développer des maladies associées à l'infection par le VIH-1, notamment des infections opportunistes. Les patients doivent continuer d'être suivis par un médecin pendant le traitement par Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés.
- Les patients doivent éviter tout comportement susceptible de transmettre l'infection par le VIH-1 à d'autres personnes.
  - Ne pas partager de seringues ou autre matériel d'injection.
  - Ne pas partager d'effets personnels pouvant être contaminés par du sang ou des fluides corporels, tels que les brosses à dents et les lames de rasoir.
  - **Éviter tout acte sexuel sans protection.** Veiller à toujours avoir des rapports sexuels protégés en utilisant des préservatifs en latex ou en polyuréthane afin de limiter le risque de contact sexuel avec des fluides corporels tels que le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.
  - **Ne pas allaiter.** Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil est excrété dans le lait maternel humain. Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter car le VIH-1 peut être transmis à l'enfant par le biais du lait maternel.
- Les effets à long terme de Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés ne sont pas connus.
- Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés est à prise orale uniquement.
- Le traitement par Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés ne doit pas être interrompu sans l'avis du médecin.
- Il est important de prendre régulièrement les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil et d'éviter tout oubli.
- Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, dont certains fatals, ont été rapportés. Le traitement par Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil en Comprimés doit être interrompu chez les patients qui développent des symptômes cliniques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une forte hépatotoxicité (notamment nausées, vomissements, gêne gastrique inhabituelle ou inattendue et faiblesse) - *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.
- Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite ont été rapportés chez des patients infectés par le VHB ou co-infectés par le VHB et le VIH-1 ayant interrompu leur traitement par lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.
- Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC doivent savoir qu'une décompensation hépatique (parfois fatale) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC ayant reçu un traitement antirétroviral combiné contre le VIH-1 et un interféron alpha avec ou sans ribavirine *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.
- Des cas d'insuffisance rénale, notamment d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi, ont été rapportés. Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés doit être évité en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique. Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (c'est-à-dire clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse *[voir Posologie et mode d'administration (2.2)]*.
- Les comprimés de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être administrés en association avec HEPSERA (adéfovir dipivoxil) *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.
- Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine, du ténofovir ou de l'emtricitabine dont COMBIVIR (lamivudine et zidovudine), EPIVIR ou EPIVIR-HBV (lamivudine), EPZICOM (sulfate d'abacavir et lamivudine) ou TRIZIVIR (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine), EMTRIVA (emtricitabine), STRIBILD (cobicistat, elvitégravir, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil), VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil), TRUVADA (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil), ATRIPLA (emtricitabine, éfavirenz et fumarate de ténofovir disoproxil) ou COMPLERA (rilpivirine, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.
- Des baisses de la densité minérale osseuse ont été observées avec la prise de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés chez des patients porteurs du VIH. Une surveillance de la densité minérale osseuse doit par conséquent être envisagée chez les patients ayant des antécédents de fracture osseuse pathologique ou présentant un risque d'ostéopénie *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*.
- Il convient d'informer les patients qu'une redistribution ou une accumulation des graisses corporelles peut survenir chez les patients sous traitement antirétroviral, y compris la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil, et que la cause ainsi que les effets sur la santé à long terme de ces phénomènes ne sont pas connus à ce jour *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.5)]*.

Fabriqué par :
HETERO™
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, Inde.
2037706