SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains lamivudine 300 mg and tenofovir disoproxil fumarate 300 mg equivalent to tenofovir disoproxil 245 mg or 136 mg of tenofovir

For a full list of excipients see 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

White to off white coloured, capsule shaped, biconvex, film-coated tablet with "LT" debossed on one side and plain on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is indicated in combination with other antiretroviral products for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults and patients from 10 years of age and weighing at least 30 kg.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets may be used in combination with other measures for pre-exposure exposure prophylaxis (PrEP) in adults and patients weighing at least 35 kg at substantial risk of HIV infection.
Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets may be used for post exposure prophylaxis (PEP) in adults and patients weighing at least 30 kg with an exposure that has potential for HIV transmission.

Consideration should be given to official treatment guidelines for HIV-1 infection, by WHO: http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/).

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated by a health care provider experienced in the management of HIV infection.

Posology:
Adult and adolescents:
The recommended dose of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is one tablet, taken once daily.

Special populations
Children:
HIV-therapy: Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be used in children under 10 years of age and in adolescents weighing less than 30 kg since appropriate dose adjustments cannot be achieved with this product (see section 5.2).

PrEP: Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be used in children under 10 years of age and in patients weighing less than 35 kg due to insufficient data on safety and efficacy (see section 5.2).
PEP: Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be used in children under 10 years of age and in patients weighing less than 30 kg due to insufficient data on safety and efficacy (see section 5.2).

A 28-day prescription should be provided for PEP following initial risk assessment. PEP should be offered and initiated as early as possible in all individuals with an exposure that has the potential for HIV transmission, preferably within 72 hours.

Elderly:
Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should be administered with caution to elderly patients (see section 4.4).

Mild renal impairment (creatinine clearance 50-80 ml/minute):
Once daily dosing of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is are recommended in patients with mild renal impairment (see section 4.4).

Moderate renal impairment (creatinine clearance 30-49 ml/minute) and severe renal impairement
(creatinine clearance □ 30ml/minute):
Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be used for PrEP in
HIV-1 uninfected individuals with estimated creatinine clearance below 60 ml/minute.
Therapy with Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be initiated in patients with moderate or severe renal impairment (estimated Glomerular Filtration Rate
(eGFR) < 50 ml/min) (see sections 4.4 and 5.2).
Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is not recommended for use in patients with creatinine clearance < 50 ml/minute (see sections 4.4. and 5.2), as appropriate dose adjustments are not possible. For these patients, separate formulations of lamivudine and tenofovir disoproxil should be used.

Hepatic impairement:
No dose adjustment is required (see sections 4.4 and 5.2).

Discontinuation of therapy:
Where discontinuation of therapy of HIV-1 infection with one of the components of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is indicated or where dose modification is necessary, separate preparations of lamivudine and tenofovir disoproxil should be used. If Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is discontinued in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus (HBV), these patients should be closely monitored for evidence of exacerbation of hepatitis (see section 4.4).

PrEP and PEP may be discontinued 28 days after the last potential exposure to HIV if people do not have continuing substantial risk for acquiring HIV.

Advice on missed dose:
If a dose of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is missed within 12 hours of the time it is usually taken, the individual should take the medicine as soon as possible and resume the normal dosing schedule with the next due dose. If the patient misses a dose of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets by more than 12 hours and it is almost time for the next dose, the individual should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.
If the individual vomits within 1 hour of taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets, another tablet should be taken. There is no need to take an extra dose if vomiting occurs more than 1 hour after taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets.

Method of administration:
It is recommended that Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets be swallowed whole with water.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets can be taken with food or between meals.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

General:
HBV antibody testing should be offered to all individuals before initiating therapy with lamivudine and tenofovir disoproxil (see below Co-infection with HIV-1 and hepatitis B).

Renal impairment:
Lamivudine and tenofovir disoproxil are both eliminated by renal excretion. Thus, exposure to both compounds increases in patients with renal dysfunction. The long term safety of tenofovir disoproxil and lamivudine in mild renal impairment (creatinine clearance 50-80 ml/minute) has not been fully assessed. Therefore, in patients with renal impairment Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should only be used if the potential benefits of treatment are considered to outweigh the potential risks. Patients with renal impairment may require close monitoring of renal function (see section 4.4).

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) and post-exposure prophylaxis (PEP):
Comprehensive Management to Reduce the Risk of Acquiring HIV-1:
Lamivudine and tenofovir disoproxil should be used for PrEP and PEP only as part of a comprehensive prevention strategy that includes other prevention measures, such as safer sex practices, because PrEP or PEP is not always effective in preventing the acquisition of HIV-1 (see Section 5.1).

Uninfected individuals should be counselled about safer sex practices that include consistent and correct use of condoms, knowledge of their HIV-1 status and that of their partner(s), and regular testing for other sexually transmitted infections that can facilitate HIV-1 transmission (such as syphilis and gonorrhoea).

Only an individual who has been confirmed HIV-negative should use Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets to reduce the risk of acquiring HIV-1. HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking only lamivudine and tenofovir disoproxil, because these do not constitute a complete treatment regimen for HIV-1. Therefore, care should be taken to minimize drug exposure in HIV infected individuals.

Many HIV-1 tests, such as rapid tests, detect anti-HIV antibodies and may not identify HIV-1 during the acute stage of infection.

If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (□ 1 month) HIV- exposure is suspected, starting PrEP should be delayed for at least one month. HIV-1 status should be then reconfirmed using a reliable test as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection.

While using lamivudine and tenofovir disoproxil for PrEP or PEP, HIV-1 screening tests should be repeated at least every 3 months. If symptoms consistent with acute HIV-1 infection develop following a potential exposure event, PrEP should be discontinued until negative infection status is confirmed using a reliable test as an aid in the diagnosis of HIV-1, including acute or primary HIV-1 infection.

Uninfected individuals should be counselled to strictly adhere to the recommended lamivudine and tenofovir disoproxil dosing schedule. The effectiveness of lamivudine and tenofovir disoproxil in reducing the risk of acquiring HIV-1 is strongly correlated with adherence as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials. An assessment of the risk for HIV-1 acquisition should be done at each visit. *Co-administration of other medicinal products* Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be given with any other medicinal products containing tenofovir disoproxil, adefovir dipivoxil, lamivudine or emtricitabine*.

Co-administration of tenofovir disoproxil and didanosine is not recommended, as this may increase the risk of didanosine-related adverse events (see section 4.5). Rare cases of pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported. Furthermore, co-administration of tenofovir disoproxil and didanosine at a dose of 400 mg daily has been associated with a significant decrease in CD4 cell count, possibly due to an intracellular interaction increasing phosphorylated (i.e. active) didanosine. A low dose of 250 mg didanosine co-administered with tenofovir disoproxil has been associated with reports of high rates of virological failure with several combinations for the treatment of HIV-1 infection.
The combination of lamivudine with cladribine is not recommended (see section 4.5).

Triple therapy with nucleosides/nucleotides: There have been reports of a high rate of virological failure and of emergence of resistance at early stage in HIV patients when tenofovir disoproxil and lamivudine were combined with abacavir or didanosine as a once-daily regimen

Renal impairment
If the creatinine test is routinely available, use the estimated glomerular filtration rate at baseline before initiating tenofovir disoproxil regimens. Benefits and risks should be carefully weighted when initiating lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate in patients with an estimated glomerular filtration rate <50 ml/min, or in long-term diabetes, uncontrolled hypertension and renal failure (see section 4.2).

If the creatinine test is not routinely available, urine dipsticks may be used to detect glycosuria or severe tenofovir disoproxil-nephrotoxicity in individuals without risk factors.

Creatinine testing is particularly advisable for high-risk people (those who are older or have underlying renal disease, long-term diabetes or uncontrolled hypertension concomitant with boosted PIs or nephrotoxic drugs) to detect and limit further progression of renal impairment. If available, also serum phosphate should be measured in these patients.
If serum phosphate is < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) or creatinine clearance is decreased to < 50 ml/min in any patient receiving lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate, renal function should be re-evaluated within one week, including measurements of blood glucose, blood potassium and urine glucose concentrations (see section 4.8, proximal tubulopathy).

Consideration should also be given to interrupting treatment with tenofovir disoproxil in patients with creatinine clearance decreased to < 50 ml/min or decreases in serum phosphate below 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). Interrupting treatment with lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate should also be considered in case of progressive decline of renal function when no other cause has been identified.

A careful benefit-risk assessment is needed when lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is used in patients with creatinine clearance < 60 ml/min, and renal function should be closely monitored. In addition, the clinical response to treatment should be closely monitored in patients receiving lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate at a prolonged dosing interval. The use of this medicine is not recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) and in patients who require haemodialysis.

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent use of a nephrotoxic medicinal product (aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir or interleukin-2). If concomitant use of tenofovir disoproxil and nephrotoxic agents is unavoidable, renal function should be monitored weekly.

Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been reported in patients treated with tenofovir disoproxil and with risk factors for renal dysfunction. If this medicinal product is co-administered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

A higher risk of renal impairment has been reported in patients receiving tenofovir disoproxil in combination with a ritonavir or cobicistat boosted protease inhibitor. A close monitoring of renal function is required in these patients (see section 4.5). In patients with renal risk factors, the co-administration of this medicinal product with a boosted protease inhibitor should be carefully evaluated.

Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) and post-exposure prophylaxis (PEP)
Lamivudine and tenofovir disoproxil should not be used for PrEP or PEP in HIV-1 uninfected individuals with estimated creatinine clearance below 60 ml/min. Creatinine testing should be undertaken quarterly during the first 12 months and annually thereafter. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using this medicine for PrEP or PEP, potential causes should be evaluated and potential risks and benefits of continued use re-assessed.

Bone effects
In a controlled clinical study decreases in bone mineral density of spine and changes in bone biomarkers from baseline were observed in both treatment groups, but were significantly greater in the tenofovir disoproxil treatment group than in the comparator group treated with stavudine (each in combination with lamivudine and efavirenz) at 144 weeks. Decreases in bone mineral density of the hip were significantly greater in this group until 96 weeks. However, there was no increased risk of fractures or evidence for clinically relevant bone abnormalities over 144 weeks.

Bone abnormalities (infrequently contributing to fractures) may be associated with proximal renal tubulopathy (see section 4.8). If bone abnormalities are suspected then appropriate consultation should be obtained.

In HIV-1 infected adolescents 12 years of age and older, the mean rate of bone gain was less in the tenofovir disoproxil -treated group compared to the placebo group. Skeletal growth (height) appeared to be unaffected. Markers of bone turnover in tenofovir disoproxil-treated adolescents suggest increased bone turnover, consistent with the effects observed in adults. Due to the possible effects of tenofovir on bone metabolism, lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate should only be used in adolescents under the age of 18 if the benefits are considered to exceed the risk (see also section 4.8).

Pre-exposure Prophylaxis (PrEP)
In clinical studies of HIV-1 uninfected individuals, small decreases in BMD were observed. In a study of 498 men, the mean changes from baseline to week 24 in BMD ranged from - 0.4% to - 1.0% across hip, spine, femoral neck and trochanter in men who received daily emtricitabine*/tenofovir disoproxil prophylaxis (n=247) vs. placebo (n=251).

Patients with HIV and hepatitis B or C virus co-infection

Patients with chronic hepatitis B or C treated with antiretroviral therapy are at increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. Physicians should refer to current HIV treatment guidelines for the optimal management of HIV infection in patients co-infected with hepatitis B virus (HBV). In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, refer also to the Summary of Product Characteristics for these medicinal products.
Lamivudine and tenofovir have anti-HBV activity when used in antiretroviral combination therapy to control HIV infection (see section 5.1). The combination of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg and lamivudine 300 mg has not been studied for the treatment of HBV, lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is not indicated for the treatment of chronic HBV infection.

Discontinuation of lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate in patients co-infected with HIV and HBV may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients co-infected with HIV and HBV who discontinue lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least six months after stopping treatment. If appropriate, resumption of hepatitis B therapy may be warranted. In patients with advanced liver disease or cirrhosis, treatment discontinuation is not recommended since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation.

Use with certain hepatitis C virus antiviral agents
Co-administration of tenofovir disoproxil with ledipasvir/sofosbuvir has been shown to increase plasma concentrations of tenofovir, especially when used together with an HIV regimen containing tenofovir disoproxil and a pharmacokinetic enhancer (ritonavir or cobicistat). The safety of tenofovir disoproxil in the setting of ledipasvir/sofosbuvir and a pharmacokinetic enhancer has not been established. The potential risks and benefits associated with co-administration of ledipasvir/sofosbuvir with tenofovir disoproxil given in conjunction with a boosted HIV protease inhibitor (e.g. atazanavir or darunavir) should be considered, particularly in patients at increased risk of renal dysfunction. Patients receiving ledipasvir/sofosbuvir concomitantly with tenofovir disoproxil and a boosted HIV protease inhibitor should be monitored for adverse reactions related to tenofovir disoproxil.

Liver disease
The safety and efficacy of lamivudine and tenofovir disoproxil have not been established in patients with significant underlying liver disorders (see also sections 4.2 and 5.2.). Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy (CART) and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Lactic acidosis
Lactic acidosis is a rare but severe, potentially life-threatening complication associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI). Several other agents of this class are known to cause lactic acidosis. Preclinical and clinical data suggest that the risk of lactic acidosis, a class effect of nucleoside analogues, is very low for tenofovir disoproxil. However, this risk cannot be excluded, as tenofovir is structurally related to nucleoside analogues. Lactic acidosis may occur after a few to several months of NRTI treatment. Patients with hyperlactataemia may be asymptomatic, critically ill, or may have non-specific symptoms such as dyspnoea, fatigue, nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain. Risk factors for NRTI-related lactic acidosis include female gender and obesity. Patients at increased risk should be closely monitored clinically. Screening for hyperlactataemia in asymptomatic patients treated with NRTIs, however, is not recommended. Symptomatic patients usually have levels > 5 mmol/l and require discontinuation of all NRTIs. Lactic acid levels
> 10 mmol/l usually are a medical emergency.

Weight and metabolic parameters
An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose, reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Mitochondrial dysfunction
Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated, *in vitro* and *in vivo*, to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* or postnatally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia) and metabolic disorders (hyperlactataemia, hyperlipasaemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Pancreatitis
Treatment with lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate should be stopped immediately if clinical signs, symptoms or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur (see section 4.8).

Opportunistic infections
Patients receiving antiretroviral therapy may continue to develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore patients should remain under close clinical observation by health care providers experienced in the treatment of HIV infection.

Immune Reactivation Syndrome
In HIV infected patients with pre-existing severe immune deficiency, typically in the first few weeks or months after initiation of combination ART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens (e.g. CMV retinitis, mycobacterial infections, Pneumocystis pneumonia) may arise and cause serious clinical conditions or aggravation of symptoms. Treatment should be instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment

Osteonecrosis
Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. Etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index). Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Elderly
Elderly patients are more likely to have decreased renal function; therefore caution should be exercised when treating elderly patients with Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets

Transmission
While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Based on the results of *in vitro* experiments and the known elimination pathways of lamivudine and tenofovir, the potential for CYP450-mediated interactions with other medicinal products is low.

Interactions relevant to lamivudine:
Co-administration with trimethoprim / sulfamethoxazole 160 mg/800 mg results in a 40% increase in lamivudine exposure, because of the trimethoprim component; the sulfamethoxazole component did not interact. However, unless the patient has renal impairment, no dose adjustment of lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is necessary. Lamivudine has no effect on the pharmacokinetics of trimethoprim or sulfamethoxazole. When concomitant administration is warranted, patients should be monitored clinically. Co-administration of lamivudine with high doses of co-trimoxazole for the treatment of *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) and toxoplasmosis should be avoided.
The possibility of interactions with other medicinal products administered concurrently should be considered, particularly when the main route of elimination is active renal secretion via the organic cationic transport system e.g. trimethoprim. Other medicinal products (e.g. ranitidine, cimetidine) are eliminated only in part by this mechanism and were shown not to interact with lamivudine. The nucleoside analogues (e.g. didanosine) like zidovudine, are not eliminated by this mechanism and are unlikely to interact with lamivudine.

A modest increase in Cmax (28 %) was observed for zidovudine when administered with lamivudine, however overall exposure (AUC) is not significantly altered. Zidovudine has no effect on the pharmacokinetics of lamivudine (see section 5.2).

Due to similarities, Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be administered concomitantly with other cytidine analogues, such as emtricitabine*. Moreover, Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be taken with any other medicinal products containing lamivudine (see section 4.4).

In vitro lamivudine inhibits the intracellular phosphorylation of cladribine leading to a potential risk of cladribine loss of efficacy in case of combination in the clinical setting. Some clinical findings also support a possible interaction between lamivudine and cladribine. Therefore, the concomitant use of lamivudine with cladribine is not recommended (see section 4.4).

Interactions relevant to tenofovir
Didanosine: Co-administration of tenofovir disoproxil and didanosine is not recommended (see section 4.4 and Table 2).
Renally eliminated medicinal products: Since tenofovir is primarily eliminated by the kidneys, co-administration of tenofovir disoproxil with medicinal products that reduce renal function or compete for active tubular secretion via transport proteins hOAT 1, hOAT 3 or MRP 4 (e.g. cidofovir) may increase serum concentrations of tenofovir, or the co-administered medicinal products, or both.

Tenofovir disoproxil should be avoided with concurrent use of a nephrotoxic medicinal product. Some examples include, but are not limited to, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir or interleukin-2 (see section 4.4)

Given that tacrolimus can affect renal function, close monitoring is recommended when it is co-administered with tenofovir disoproxil.
Tenofovir disoproxil should not be administered concomitantly with adefovir dipivoxil.

Other interactions
Interactions between Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets and HIV protease inhibitors, as well as antiviral agents other than protease inhibitors, are listed below (increased exposure is indicated as "↑", decreased exposure as "↓", no change as "↔").

Table 1: Interactions between tenofovir disproxil and othermedicinal products

Drugs by therapeutic area	Interaction	Recommendations concerning co-administration of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets
Antiretrovirals		
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors		
Abacavir / tenofovir		Abacavir and Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be co-administered, as the additive effect of abacavir is expected to be limited or absent.
Emtricitabine		Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be coadministered, due to the similarity between emtricitabine and lamivudine, and consequently expected additive toxicity and no benefit in efficacy. (see section 4.4.).
Didanosine (400 mg q.d.) / tenofovir	Didanosine AUC ↑ 40-60%	The risk of didanosine related adverse effects (e.g., pancreatitis, lactic acidosis) appears to be increased, and CD4-cells may decrease significantly on co-administration. Also didanosine at 250 mg co-administered with tenofovir within several different antiretroviral combination regimens has been associated with a high rate of virological failure. Co-administration of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets and didanosine is not recommended (see section 4.4).
Protease inhibitors		
Atazanavir (400 mg once daily)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 21% C_{min}: ↓ 40% Tenofovir: AUC: ↑ 24% C_{max}: ↑ 14% C_{min}: ↑ 22%	If atazanavir and Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets are co-administered, the dose of atazanavir should be 300 mg once daily together with ritonavir 100 mg once daily ("ritonavir-boosting", see below).
Atazanavir/ Ritonavir (300 mg/100 mg once daily)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg twice daily)	Lopinavir/ ritonavir: No significant effect on lopinavir/ ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300 mg/100 mg twice daily)	Darunavir: No significant effect on darunavir/ ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).
Antiretrovirals: NRTIs		
Didanosine (400 mg once daily)	Didanosine AUC ↑ 40–60%	The risk of didanosine-related adverse effects (e.g., pancreatitis, lactic acidosis appears to be increased, and CD4 cells may decrease significantly on co-administration. Also didanosine at 250 mg co-administered with tenofovir in several different antiretroviral combination regimens has been associated with a high rate of virological failure. Coadministration of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets and didanosine is not recommended (see section 4.4).
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should not be administered concurrently with adefovir dipivoxil (see section 4.4).
Entecavir (1 mg once daily)	AUC: ↔ C_{max}: ↔	No clinically significant pharmacokinetic interactions when Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is co-administered with entecavir
Hepatitis C virus antiviral agents		
Sofosbuvir/tenofovir disoproxil	Tenofovir ↑ C_{max} 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ C_{min} 0.99 (0.91, 1.07) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) GS-331007 (predominant inactive metabolite of sofosbuvir) ↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is required when sofosbuvir and Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets are used concomitantly.
Ledipasvir (90 mg once daily) / sofosbuvir (400 mg once daily) / tenofovir disoproxil	Tenofovir ↑ C_{max} 1.79 (1.56, 2.04) ↑ AUC 1.98 (1.77, 2.23) ↑ C_{min} 2.63 (2.32, 2.97) Ledipasvir ↓ C_{max} 0.66 (0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66 (0.59, 0.75) ↓ C_{min} 0.66 (0.57, 0.76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1.03 (0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94 (0.81, 1.10) GS-331007 ↔ C_{max} 0.86 (0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90 (0.83, 0.97) ↔ C_{min} 1.07 (1.02, 1.13)	Monitor for tenofovir-associated adverse reactions in patients receiving ledipasvir/ sofosbuvir concomitantly with Lamivudine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets.
Daclatasvir/ tenofovir disoproxil	↔ Daclatasvir AUC: 1.10 (1.01, 1.21) C_{max}: 1.06 (0.98, 1.15) C_{min}: 1.15 (1.02, 1.30) ↔ Tenofovir AUC: 1.10 (1.05, 1.15) C_{max}: 0.95 (0.89, 1.02) C_{min}: 1.17 (1.10, 1.24)	No dose adjustment of. daclatasviror Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is required.

Other medicinal products
There were no clinically significant pharmacokinetic interactions when Lamivudine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is co-administered with indinavir, efavirenz, saquinavir (ritonavir-boosted), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, or the hormonal contraceptive norgestimate/ethinylestradiol.

Food effect
Food has no influence on the absorption of lamivudine and enhances the bioavailability of tenofovir disoproxil (see sections 4.2 and 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of tenofovir disoproxil on pregnancy, fetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). The safety of tenofovir in human pregnancy has not been fully established. However, sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored to detect at least a twofold increase in the risk of overall birth defects. No increase in birth defects was seen (www.apregistry.com).
No increased risk of birth defects has been reported for lamivudine (www.apregistry.com). The use of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets may be considered during pregnancy.

Breastfeeding
Lamivudine and tenofovir disoproxil are found in breast milk of lactating mothers.
Current recommendations on HIV and breastfeeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter. Preferred options may vary depending on the local circumstances.

Fertility
There are limited clinical data with respect to the effect of tenofovir disoproxil on fertility.
Animal studies do not indicate harmful effects of tenofovir disoproxil on fertility.
Animal studies showed that lamivudine had no effect on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, dizziness may occur during treatment with Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets. Patients should be instructed that if they experience these symptoms they should avoid potentially hazardous tasks such as driving and operating machinery.

4.8 Undesirable effects

In patients receiving tenofovir disoproxil, rare events of renal impairment, renal failure and proximal renal tubulopathy (including Fanconi syndrome) sometimes leading to bone abnormalities (infrequently contributing to fractures) have been reported. Monitoring of renal function is recommended for patients receiving Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets (see section 4.4).
Co-administration of tenofovir disoproxil and didanosine is not recommended as this may result in an increased risk of adverse reactions (see section 4.5). Rarely, pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported (see section 4.4).
Discontinuation of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets therapy in patients co-infected with HIV and HBV may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis (see section 4.4).
The adverse events considered at least possibly related to treatment with the components of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets are listed below by body system, organ class and frequency. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common (≥ 1 in 10), common (1 in 100 to 1 in 10), uncommon (1 in 1000 to 1 in 100), rare (1 in 10 000 to 1 in 1000), very rare (≤ 1 in 10 000),
and 'unknown' (frequency cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic systems disorders:
Uncommon neutropenia, anaemia (occasionally severe), thrombocytopenia
Very rare pure red cell aplasia

Metabolism and nutrition disorders:
Very common hypophosphataemia
Rare lactic acidosis

PATIENT INFORMATION LEAFLET

Information for the patient

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets

Read all of this leaflet carefully before you or your child start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further about the medicine, ask your health care provider.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if the signs of their illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your health care provider. This includes unwanted effects not
listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:
1. What Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is and what it is used for
2. What you need to know before you take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets
3. How to take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets
6. Contents of the pack and other information

1. WHAT LAMIVUDINE/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300 MG/300 MG TABLETS IS AND WHAT IT IS USED FOR

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is a treatment for Human Immunodeficiency virus (HIV) infection in adults and adolescents over 10 years of age weighing more than 30 kg.

Antiviral medicines used for HIV infection are known as *antiretrovirals*. To prevent the virus from becoming resistant, Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets should always be given in combination with other antiretrovirals when treating HIV.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is used to reduce the risk of getting HIV-1 infection in adults and patients weighing at least 35 kg who are not HIV infected (i.e. HIV-negative) and are at high risk of getting infected with HIV. This is called oral pre-exposure prophylaxis (PrEP).

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is also used to reduce the risk of getting HIV-1 infection in adults and patients weighing at least 30 kg who are not HIV infected (i.e. HIV-negative) who have potentially been exposed to HIV recently. This is called oral post-exposure prophylaxis (PEP)

It should be used in combination with safer sex practices (see section 2).

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablet contains the active substances lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. Both are antiviral medicines. Lamivudine is a nucleoside reverse transcriptase inhibitors and tenofovir is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor. Both substances interfere with enzymes used by HIV for making copies of itself and thereby block the reproduction of the virus.

This medicine is not a cure for HIV infection. While taking Lamivudine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets you may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is prescribed for use in combination with other antiviral medicines. Your health care provider will discuss with you which medicines are best for you.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU TAKE LAMIVUDINE/ TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300 MG/300 MG TABLETS

Do not take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets:

If you are allergic (hypersensitive) to lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate or any of the other ingredients of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets listed at the end of this leaflet. If this applies to you, tell your health care provider immediately and don't take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets.

Before taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets to reduce the risk of getting HIV:
Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets can only help reduce your risk of getting HIV **before** you are infected.
- **You must be HIV negative before you start to take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets to reduce the risk of getting HIV**. You must get tested to make sure that you do not already have HIV infection. Do not take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets to reduce your risk unless you are confirmed to be HIV negative. People who do have HIV must take Lamivudine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets in combination with other drugs.
- **Many HIV tests can miss a recent infection**. If you get a flu-like illness, it could mean you have recently been infected with HIV. These may be signs of HIV infection:
  - tiredness
  - fever
  - joint or muscle aches
  - headache
  - vomiting or diarrhoea
  - rash
  - night sweats
  - enlarged lymph nodes in the neck or groin

➢ **Tell your healthcare provider about any flu-like illness** – either in the month before starting Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets, or at any time while taking Lamivudine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets.

Warnings and precautions
Talk to your health care provider before taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets.

While taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets reduce the risk of getting HIV:
- Do not miss any doses of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg
Tablets, or stop taking it. Missing doses may increase your risk of getting HIV infection.
- Get tested for HIV regularly.
- If you think you were infected with HIV, tell your health care provider straight away. More tests may be necessary to make sure you are still HIV negative. **Just taking Lamivudine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets may not stop you getting HIV.**
- Always practice safer sex. Use condoms to reduce contact with semen, vaginal fluids, or blood.
- Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, such as toothbrushes and razor blades.
- Do not share or re-use needles or other injection or drug equipment.
- Get tested for other sexually transmitted infections such as syphilis and gonorrhoea. These infections make it easier for HIV to infect you.

Ask your healthcare provider if you have any more questions about how to prevent getting HIV or spreading HIV to other people.

While taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets to treat HIV or to reduce the risk of getting HIV:
Tell your health care provider if you have had kidney disease or if tests have shown problems with your kidneys. If so, the dose of tenofovir disoproxil and lamivudine may need to be reduced. In such cases formulations of tenofovir disoproxil and lamivudine other than Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets should be used.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets may affect your kidneys. Before starting this medicine you may need blood tests to check how well your kidneys are working. Blood tests may also be required during treatment to check the health of your kidneys.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is not usually taken with other medicines that can damage your kidneys (see "Other medicines and Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets"). If this is unavoidable, you may need regular tests to check how well your kidneys are working.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets is not for use in children under 10 years of age.

Tell your health care provider if you have a history of liver disease, hepatitis. HIV-infected patients with liver disease, including chronic hepatitis B or C, who are treated with antiretrovirals, have a higher risk of severe and potentially fatal liver complications. If you are infected with HIV and hepatitis B virus, your health care provider will carefully consider the best treatment for you. If you have a history of liver disease or chronic hepatitis B infection your health care provider may conduct blood tests to monitor your liver function.

Look out for possible signs of lactic acidosis (excess of lactic acid in your blood) once you start taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets. Possible signs of lactic acidosis are:
- deep, rapid breathing
- drowsiness
- nausea, vomiting and stomach pain

This rare but serious side effect can cause enlargement of the liver and has occasionally been fatal. Lactic acidosis occurs more often in women and in patients that are very overweight. If you have liver disease you may also be more at risk of getting this condition. While you are being treated with Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets, your health care provider will monitor you closely for any signs that you may be developing lactic acidosis. If you think you may have lactic acidosis, contact your health care provider immediately.

You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your health care provider the precautions needed to avoid infecting other people.

Look out for infections. In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of AIDS-associated (opportunistic) infection, signs and symptoms of inflammation from such previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. These symptoms may be due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present without obvious symptoms. Autoimmune disorders (the immune system attacking healthy body tissue) may also occur after you start taking medicines for the treatment of your HIV infection. They may occur many months after starting treatment. If you notice any symptoms of infection or other symptoms such as muscle weakness, weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body, palpitations, tremor or hyperactivity, please tell your health care provider immediately to seek necessary treatment.

Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called *osteonecrosis* (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). The duration of antiretroviral therapy, use of a corticosteroid such as dexamethasone or prednisolone, alcohol consumption, severe immunosuppression, and being overweight may be some of the many risk factors for developing this disease. Signs of osteonecrosis are joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement. If you notice any of these, tell your doctor.

Bone problems (sometimes resulting in fractures) may also occur due to damage to the kidney cells (see section 4, Possible side effects).

Other medicines and Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets

Tell your health care provider if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Do not take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets if you are already taking other medicines containing tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine or zalcitabine. Do not take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets and adefovir dipivoxil at the same time.

It is very important to tell your health care provider if you are taking other medicines that may damage your kidneys. These include:
- aminoglycosides, pentamidine or vancomycin (for bacterial infection)
- amphotericin B (for fungal infection)
- foscarnet, ganciclovir, or cidofovir (for viral infection)
- adefovir dipivoxil (for hepatitis B virus infection)
- tacrolimus (for suppression of the immune system)
- interleukin-2 (to treat cancer)
- non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, to relieve bone or muscle pains).

Medicines containing didanosine (for HIV infection): Taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets with medicines that contain didanosine can increase the amount of didanosine in your blood. Rarely, inflammation of the pancreas and lactic acidosis (excess lactic acid in the blood), sometimes causing death, has been reported when medicines containing tenofovir disoproxil and didanosine were taken together. Combining tenofovir disoproxil with didanosine can also reduce the effects of antiretroviral therapy. Your health care provider will carefully consider whether to treat you with a combination of tenofovir disoproxil and didanosine.

If you are taking another antiviral medicine called a protease inhibitor to treat HIV, your healthcare provider may order blood tests to closely monitor your kidney function.

It is also important to tell your healthcare provider if you are taking ledipasvir/sofosbuvir to treat hepatitis C infection.

Taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 MG/300 MG Tablets with food and drink

Take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets with a meal or between meals

Pregnancy and breastfeeding
Ask your healthcare provider for advice before taking any medicine. Be sure to tell your health care provider immediately if you are or may be pregnant.

In babies born to mothers who have taken antiretroviral medicines comprising nucleoside and nucleotide analogues, the benefit of reduced risk of becoming infected with HIV outweighs the risk of side effects of these medicines.

If you want to breast-feed your baby, you should discuss the risks and benefits with your healthcare provider.

Driving and using machines
Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets can cause dizziness. If you feel dizzy while taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets, do not drive and do not use hazardous tools or machines.

21076323

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets
21076323

PROOFLESS

PACKAGING DEVELOPMENT

Product Name : Lamivudine and Tenofovir English	**Material No. 21076323**	**Version :** 01	**Item :** Leaflet	**Co-ordinator : Sachita**	**Artist : Ramashankar**	**Date:** 25-02-2019

Colours : BLUE WOOL TEST VALUE 5-8 (LIGHT FASTENING DATA) ■ Black
INK: Oil based Ink from DIC OR MICRO
Design : Booklet | **Reference: 21066451** | **Software :** Indesign CC
Fonts : -------- | **Links :**
Actual Size: 640 x 350 mm | **Size after Folding:** 35 x 35 mm | **Pharmacode: 4504_MINI** | **Grain Direction :** Parallel to length | **Screen : #** __
Material: 40 GSM ITC Paper with perforated tape printed with "↑Tear Here↑"
Twin pack = English & French pack insert affixed
one above the other by means of glue.
Varnish : -----
Artwork Print Size : ☐ actual ☐ scaled
Path: RAMA - D:\JOBS\OTC\QCIL Uganda\Lamivudine and Tenofovir\Lamivudine and Tenofovir English & French Leaflet QCIL Uganda\ 21076323 Lamivudine and Tenofovir English Leaflet QCIL Uganda.indd

- **Instructions / Remark :**
- Any deviation must be brought to the notice of packaging development co-ordinator immediately.
- For any clarification, please contact packaging development co-ordinator immediately.
NO CHANGES IN ARTWORK SHOULD BE DONE BY THE PRINTER
- The printer should verify the e-proof against the approved artwork before submitting for approval and the e-proof should have printer details .

Approved by QCIL	RA	QA	QA Manager	

Checked by	Artist	Cordinator	file loaded in Server	Section Head
Pharma Code	☐	☐		
2D Code	☐	☐		
QR Code	☐	☐		
Bar Code	☐	☐		
Artwork	☐	☐		
Spell check	☐	☐		

3. HOW TO LAMIVUDINE/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300 MG/300 MG TABLETS

Always take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets exactly as your health care provider has told you. This is to make sure that your medicine is fully effective, and to reduce the risk of developing resistance to the treatment. You should check with your health care provider if you are not sure. Always take the dose recommended by your health care provider. Do not change the dose unless your health care provider tells you to.

The usual dose for adults is one tablet each day.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets can be taken with a meal or between meals.

Swallow Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets whole with water or another liquid.

When used for HIV-treatment:
This product is not for use by children under 10 years of age or patients weighing less than 30 kg.

When used for reducing the risk of getting HIV-1 infection in subjects who are not HIV infected and are at high risk of getting infected with HIV (pre-exposure prophylaxis, PrEP).
This product is not for use by children under 10 years of age or patients weighing less than 35 kg.

When used to reduce the risk of getting HIV-1 infection in subjects who are not HIV infected and who have potentially been exposed to HIV recently (post-exposure prophylaxis, PEP).
This product is not for use by children under 10 years of age or patients weighing less than 30 kg. Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets needs to be taken as instructed by a health care provider every day for 28 days. PEP should be offered and initiated as early as possible in subjects who have potentially been exposed to HIV recently, preferably within 72 hours.

For treatment of established HIV-infection:
Your healthcare provider will prescribe Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets with at least one other antiretroviral medicine. Please refer to the patient information leaflets of the other antiretrovirals for guidance on how to take those medicines.

If your health care provider decides to stop one of the components of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablet or change the dose of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets, you may be given lamivudine and tenofovir disoproxil separately instead of the combined medicine or you may be given other medicines for the treatment of HIV infection.

Your health care provider will prescribe Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets with other antiretroviral medicines. Please refer to the patient information leaflets of the other antiretrovirals for guidance on how to take those medicines.

If you take more Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets than you should

If you accidentally take too many tablets of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets, contact your health care provider or nearest emergency department for advice. Take the tablet container with you so that you can easily describe what you have taken.

If you forget to take Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets

It is important not to miss a dose Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets. If you miss a dose of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets, take it as soon as you can, and then take your next dose at its regular time. However, if your next dose is due within 6 hours, do not take the missed dose. Wait and take the next dose at the regular time. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you vomit within 1 hour after taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets, take another tablet. You do not need to take another tablet if you were sick more than 1 hour after taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets.

If you stop taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets

Don't stop taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets without your health care provider's advice. Stopping treatment with Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets may reduce the effectiveness of the treatment. Talk to your health care provider before you stop taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets for any reason, particularly if you get any side effects or you have another illness. Contact your health care provider before you restart taking Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets.

If you have hepatitis B or HIV and hepatitis B together (co-infection), it is very important not to stop treatment with Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets without talking to your health care provider first. Some patients have had blood tests or symptoms indicating that their hepatitis has got worse after stopping Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets. You may require blood tests for several months after stopping treatment. Tell your health care provider immediately about new or unusual symptoms after you stop treatment, particularly symptoms you associate with hepatitis B infection.

If you have any further questions on the use of this product, ask your health care provider

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets can cause side effects, but not everybody gets them.

Tell your health care provider about any of the following side effects.

Very common side effects
(These can affect at least 10 in every 100 patients treated)

- dizziness, diarrhoea, feeling sick (nausea), being sick (vomiting)

Tests may also show:

- abnormally low levels of phosphate in the blood

Common side effects
(These can affect at least 1 in every 100 patients treated, but less than 1 in every 10 patients treated)

- stomach pain, flatulence
- headache
- difficulty sleeping
- rash (including red spots or blotches sometimes with blistering and swelling of the skin, which may be an allergic reaction), itching, changes in skin colour including darkening of the skin in patches
- hair loss
- feeling weak, fever
- pain in muscles and joints

Uncommon side effects
(These can affect at least 1 in every 1000 patients treated, but less than 1 in every 100 patients treated)

- anaemia (low red blood cell count, which can make you tired and out of breath), low white blood cell count (which could make you more prone to infection), low platelet count (which could make you more prone to bleeding).

Tests may also show:

- increased blood levels of liver function tests

Rare side effects
(These can affect at least 1 in every 10 000 patients treated, but less than 1 in every 1000 patients treated)

- excess lactic acid in the blood (lactic acidosis, a serious side effect that can be fatal). The following side effects may be signs of lactic acidosis:
  - deep rapid breathing
  - drowsiness
  - feeling sick (nausea), being sick (vomiting) and stomach pain (see also Warnings and precautions)
- pain in the abdomen caused by inflammation of the pancreas
- inflammation of the liver (hepatitis)
- kidney problems, including kidney failure. Symptoms may include nausea and fatigue, but also passing a lot of urine and feeling thirsty. This may also lead to weakening of the bones (with bone pain and sometimes resulting in fractures).

Tests may also show:

- increased creatinine in your blood

Very rare side effects
(These can affect less than 1 in every 10 000 patients treated)

- shortness of breath
- nerve injury causing weakness and sensations of tingling, pricking, or numbness of the skin, especially in the feet and hands (peripheral neuropathy)

Tests may also show:

- damage to kidney tubule cells

Side effects with unknown frequency:

- muscle pain, breakdown of muscle tissue
- disorders of bone

The following side effects have been reported in HIV-infected patients treated with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, the group of medicines to which Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets belongs:

- increases in blood fats (hyperlipaemia) and an abnormal increase in blood sugar. Your health care provider will test for these changes.
- appearance of symptoms of infection as part of the 'immune reactivation syndrome' (see Warnings and precautions).

If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your health care provider.

5. HOW TO STORE LAMIVUDINE/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300 MG/300 MG TABLETS

Do not store above 30° C.

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets after the expiry date which is stated on the labelafter (EXP). The expiry date refers to the last day of that month.

Medicines should not be disposed of in wastewater or household waste. Ask your pharmacist health care provider how to dispose of medicines no longer needed. These measures will help to protect the environment.

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets contains

The active ingredients of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets are 300 mg lamivudine and 300 mg tenofovir disoproxil fumarate (equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil or 136 mg of tenofovir)

The other ingredients are:
Core tablet: Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, partially pregelatinised starch, magnesium stearate

Film coat: Hypromellose, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, macrogol/PEG, lecithin (soya)

What Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets looks like and contents of the pack

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablet is a white to off white coloured, capsule shaped, biconvex, film-coated tablet with "LT" debossed on one side and plain on the other side.

Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablet is provided in the following packs:
Bottle pack
50 CC white HDPE container containing 30 tablets and 3 silica gel bags of 1 gm each with 38 mm white HDPE non CRC cap having induction seal.

Blister packs
3-ply Al-Al blister cards containing 10 tablets, 3 cards per carton.

Supplier and Manufacturer
Cipla Quality Chemical Industries Limited.
Plot 1-7, 1st Ring Road,
Luzira Industrial Park,
P.O. Box 34871, Kampala, Uganda
Phone : +256-312341100/65
E-mail : info@ciplaqcil.co.ug
Website : www.ciplaqcil.co.ug

For any information about this medicine, contact the supplier:

This leaflet was last approved in July 2017.

CiplaQCi

21076323

Not known hypokalaemia

Nervous system disorders:
Very common dizziness
Common headache and insomnia
Very rare peripheral neuropathy (paraesthesia)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:
Common cough, nasal symptoms
Very rare Dyspnoea

Gastrointestinal disorders:
Very common diarrhoea, nausea, vomiting
Common abdominal pain/cramps, flatulence
Rare pancreatitis, elevated serum amylases

Hepatobiliary disorders:
Uncommon transient elevation in liver enzymes
Rare hepatitis
Not known hepatic steatosis
Skin and subcutaneous tissue disorders:
Common rash, hair loss

Musculoskeletal and connective tissue disorders:
Common arthralgia, muscle disorder
Not known rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), muscular weakness, myopathy, osteonecrosis

Renal and urinary disorders:
Rare acute renal failure, renal failure, proximal renal tubulopathy (including Fanconi syndrome), increased serum creatinine
Very rare acute tubular necrosis
Not known nephritis (including acute interstitial nephritis), nephrogenic diabetes insipidus

General disorders and administration site disorders:
Common fatigue, malaise, fever
Very rare asthenia
Not known immune reconstitution syndrome

The following adverse reactions, listed above, may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy: rhabdomyolysis, osteomalacia (as bone pain and infrequently contributing to fractures), hypokalaemia, muscular weakness, myopathy and hypophosphataemia. These events are not considered to be caused by tenofovir disoproxil in the absence of proximal renal tubulopathy.
In HBV infected patients, exacerbations of hepatitis have occurred after discontinuation of HBV therapy (see section 4.4).

The combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hyperglycaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia (see section 4.4).

Pre-exposure prophylaxis
In two randomised controlled HIV-prevention trials in men who have sex with men, transgender women (iPrEx trial) and serodiscordant couples (PartnersPrEP), in which 2830 uninfected adults received fixed dose combination tablets of emtricitabine* and tenofovir disoproxil fumarate or no active intervention control. Of those reactions, occurring in at least 2% of subjects, the following were reported more frequently in the treatment group (as compared to placebo, all from iPrEx-trial).
Headache (7% vs. 6%)
Syphilis (6% vs. 5%, secondary syphilis (6% vs. 4%)
Abdominal pain (4% versus 2%)
Weight decreased (3% vs, 2%).

The following laboratory abnormalities were reported in these trials.

	Grade[a]	iPrEx Trial		Partners PrEP Trial	
		FTC/TDF N=1251	Placebo N=1248	FTC/TDF N=1579	Placebo N=1548
Creatinine	1 (1.1-1.3 x ULN)	27 (2%)	21 (2%)	18 (1%)	12 (<1%)
	2-4 (>1.4 x ULN)	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Phosphorus	1 (2.5 - <LLN mg/dl)	81 (7%)	110 (9%)	NR[a]	NR[a]
	2-4 (<2.5 mg/dl)	123 (10%)	101 (8%)	140 (9%)	136 (9%)
AST	1 (1.25 - <2.5 x ULN)	175 (14%)	175 (14%)	20 (1%)	25 (2%)
	2-4 (> 2.6 x ULN)	57 (5%)	61 (5%)	10 (<1%)	4 (<1%)
ALT	1 (1.25 - <2.5 x ULN)	178 (14%)	194 (16%)	21 (1%)	25 (2%)
	2-4 (> 2.6 x ULN)	84 (7%)	82 (7%)	4 (<1%)	6 (<1%)
Haemoglobin	1 (8.5-10 mg/dl)	49 (4%)	62 (5%)	56 (4%)	39 (2%)
	2-4 (< 8.4 mg/dl)	13 (1%)	19 (2%)	28 (2%)	39 (2%)
Neutrophils	1 (1000-1300/mm^3)	23 (2%)	25 (2%)	208 (13%)	13 (10%)
	2-4 (< 750 mm^3)	7 (<1%)	7 (<1%)	73 (5%)	56 (3%)

a. Grade 1 phosphorus was not reported for the Partners PrEP trial
b. Grading is per DAIDS criteria

In addition to the laboratory abnormalities described above, grade 1 proteinuria occurred in 6% of subjects reveiving emtricitabine*/tenofovir disoproxil fumarate in the iPrEx trial. Grades 2-3 proteinuria and glycosuria occurred in less than 1% of subjects treated with emtricitabine*/tenofovir disoproxil fumarate in the iPrEx trial and PartnersPrEP trial.

Six subjects in the tenofovir-containing arms of the Partners PrEP trial discontinued participation in the study due to an increase in blood creatinine compared with no discontinuations in the placebo group. One subject in the emtricitabine*/tenofovir disoproxil arm of the iPrEx trial discontinued from the study due to an increase in blood creatinine and another due to low phosphorous.

Changes in Bone Mineral Density (BMD)
In clinical trials of HIV-1 uninfected individuals, decreases in BMD were observed. In the iPrEx trial, a substudy of 503 subjects found mean changes from baseline in BMD ranging from -0.4% to -1.0% across total hip, spine, femoral neck, and trochanter in the emtricitabine*/tenofovir disoproxil fumarate group compared with the placebo group, which returned toward baseline after discontinuation of treatment. Thirteen percent of subjects receiving emtricitabine*/tenofovir disoproxil fumarate vs. 6% of subjects receiving placebo lost at least 5% of BMD at the spine during treatment. Bone fractures were reported in 1.7% of the emtricitabine*/tenofovir disoproxil fumarate group compared with 1.4% in the placebo group. No correlation between BMD and fractures was noted (see 5.1 Clinical results). The Partners PrEP trial found similar fracture rates between treatment and placebo groups (0.8% and 0.6%, respectively).
No BMD evaluations were conducted during this trial.

Description of selected adverse reactions

Renal toxicity
As Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets may cause renal damage, monitoring of renal function is recommended (see sections 4.4 and 4.8). Proximal renal tubulopathy generally resolved or improved after tenofovir disoproxil discontinuation. However, in some patients, declines in creatinine clearance did not completely resolve despite tenofovir disoproxil discontinuation. Patients at risk of renal impairment (such as patients with baseline renal risk factors, advanced HIV disease, or patients receiving concomitant nephrotoxic medications) are at increased risk of experiencing incomplete recovery of renal function despite tenofovir disoproxil discontinuation (see section 4.4).

The following adverse reactions, listed under the body system headings above, may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy: rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), hypokalaemia, muscular weakness, myopathy and hypophosphataemia. These events are not likely to be causally associated with tenofovir disoproxil therapy in the absence of proximal renal tubulopathy.

Interaction with didanosine
Co-administration of tenofovir disoproxil and didanosine is not recommended as it results in a 40-60% increase in systemic exposure to didanosine that may increase the risk of didanosine-related adverse reactions. (see section 4.5). Rarely, pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported.

Metabolic parameters
Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

Immune Reactivation Syndrome
In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported;, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Osteonecrosis
Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Paediatric population
Safety data from studies using the combination tablet in patients less than 10 years of age are not available. In studies with emtricitabine* in addition to the adverse reactions reported in adults, the following adverse reactions were observed more frequently in paediatric patients: anaemia was common (9.5%) and skin discolouration (increased pigmentation) was very common (31.8%).
The adverse reactions observed in paediatric patients who received treatment with tenofovir disoproxil or lamivudine as single entities were consistent with those observed in clinical studies in adults.

Other special population(s)
Elderly
Lamivudine/tenofovir disoproxil has not been studied in patients over the age of 65. Elderly patients are more likely to have decreased renal function, therefore caution should be exercised when treating elderly patients with emtricitabine*/tenofovir disoproxil.

HIV/HBV or HDV co-infected patients
Limited data on patients co-infected with HIV/HBV or HIV/HCV indicate that the adverse reaction profile of emtricitabine* and tenofovir disoproxil in patients co-infected with HIV/HBV or HIV/HCV was similar to that observed in patients infected with HIV without co-infection. However, as would be expected, elevations in AST and ALT occurred more frequently than in the general HIV infected population.

In HIV-negative individuals limited data indicate that the adverse reaction profile of emtricitabine* and tenofovir disoproxil was similar in individuals with and without hepatitis B/C infection.

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see sections 4.8 and 5.3), and standard supportive treatment applied as necessary. Tenofovir disoproxil can be removed by haemodialysis; the median haemodialysis clearance of tenofovir disoproxil is 134 ml/minute. The elimination of tenofovir disoproxil by peritoneal dialysis has not been studied. Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous haemodialysis would be clinically beneficial in a lamivudine overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for treatment of HIV infections, combinations, ATC code: J05AR12

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Lamivudine, the negative enantiomer of 2'-deoxy-3'-thiacytidine, is a dideoxynucleoside analogue. Tenofovir disoproxil is converted *in vivo* to tenofovir, a nucleoside monophosphate (nucleotide) analogue of adenosine monophosphate.
Lamivudine and tenofovir are phosphorylated by cellular enzymes to form lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate, respectively. Lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate competitively inhibit HIV-1 reverse transcriptase, resulting in DNA chain termination. Both substances are active against HIV-1 and HIV-2, as well as against hepatitis B virus.

Resistance
The K65R mutation is selected *in vitro* when HIV-1 is cultured in the presence of increasing tenofovir concentrations. It may also emerge *in vivo* upon virological failure of a treatment regimen including tenofovir. K65R reduces tenofovir susceptibility *in vitro* approximately 2-fold, and has been associated with a lack of response to tenofovir-containing regimens. Clinical studies in treatment experienced patients have assessed the anti-HIV activity of tenofovir against strains of HIV-1 with thymidine analogue mutations (TAMs), which are not selected for by tenofovir. HIV strains which expressed 3 or more TAMs that included either the M41L or L210W mutation showed reduced response to tenofovir.

In many cases when a lamivudine-containing treatment regimen fails (though less often when the treatment regimen contains a *ritonavir*-boosted protease inhibitor), the M184V mutation will be selected for at an early stage. M184V causes high-level resistance to lamivudine (> 300-fold reduced susceptibility). Virus with M184V replicates less well than does wild-type virus. *In vitro* data suggest that continuation of lamivudine in an antiretroviral regimen despite the development of M184V might provide residual antiretroviral activity (likely through impaired viral fitness). The clinical relevance of these findings is not established. Therefore, maintaining lamivudine therapy despite emergence of M184V mutation should be considered only when the activity of the best available NRTI backbone is significantly compromised.

Cross-resistance conferred by the M184V mutation is limited within the nucleoside/nucleotide inhibitor class of antiretroviral agents. M184V confers full cross-resistance against emtricitabine*. Zidovudine and stavudine maintain their antiretroviral activity against lamivudine-resistant HIV-1. Abacavir maintains its antiretroviral activity against lamivudine-resistant HIV-1 harbouring only the M184V mutation. The M184V mutant shows a < 4-fold decrease in susceptibility to didanosine; the clinical significance of this is unknown.

Clinical results
When tenofovir and lamivudine were combined with efavirenz in treatment-naïve patients with HIV-1, the proportion of patients (ITT) with HIV-RNA < 50 copies/ml were 76.3% and 67.8% at 48 and 144 weeks, respectively.

Pre-exposure Prophylaxis In a primary prevention trial (iPrEX), designed to evaluate the safety and efficacy of once-daily oral tenofovir disoproxil-emtricitabine* compared with placebo for the prevention of HIV acquisition among men who have sex with men and among transgender women both having evidence of high risk behaviour for HIV-1 infection, use of pre-exposure prophylaxis with a median follow-up time of 1.2 years was associated with reduced risk of new HIV infection in both intention-to-treat analysis (HR: 0.53, 95% CI 0.36–0.78, p=0.001) and modified intention-to-treat analysis (HR: 0.56, 95% CI 0.37–0.85, p<0.001).

In the Partners PrEP trial, conducted in serodiscordant heterosexual couples to evaluate the efficacy and safety of emtricitabine*/tenofovir disoproxil versus placebo, in preventing HIV-1 acquisition by the uninfected partner, the risk reduction for emtricitabine*/tenofovir disoproxil relative to placebo was 75% (HR: 0.25, 95% CI: 0.55-0.87, p=0.005) following 7827 person-years of follow-up.

In a post-hoc case control study of plasma drug levels in about 10% of study subjects, risk reduction appeared to be the greatest in subjects with detectable plasma tenofovir. Efficacy was therefore strongly correlated with adherence.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Tenofovir disoproxil fumarate
Tenofovir disoproxil fumarate is a water-soluble ester prodrug, which is rapidly converted *in vivo* to tenofovir and formaldehyde. Tenofovir is converted intracellularly to tenofovir monophosphate and to the active component, tenofovir diphosphate.

Absorption and Bioavailability
Following oral administration of tenofovir disoproxil to HIV infected patients, tenofovir disoproxil is rapidly absorbed and converted to tenofovir.
The oral bioavailability of tenofovir from tenofovir disoproxil in fasted patients was approximately 25%. Administration of tenofovir disoproxil with a high fat meal enhanced the oral bioavailability, with an increase in tenofovir AUC by approximately 40% and Cmax by approximately 14%. However, administration of tenofovir disoproxil with a light meal did not have a significant effect on the pharmacokinetics of tenofovir.
Following single dose administration of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets in healthy volunteers, the mean (± SD) tenofovir Cmax value was 323 (± 97) ng/ml and the corresponding value for AUC was 3233 (± 825) ng·hour/ml. The mean (± SD) tenofovir tmax value was 2.49 (± 0.75) hours.

Distribution
Following intravenous administration the steady-state volume of distribution of tenofovir disoproxil was estimated to be approximately 800 ml/kg. *In vitro* protein binding of tenofovir disoproxil to plasma or serum protein was less than 0.7 and 7.2%, respectively, over the tenofovir disoproxil concentration range 0.01–25 µg/ml.

Elimination
Tenofovir disoproxil is primarily excreted by the kidney, both by filtration and an active tubular transport system with about 70-80% of the dose excreted unchanged in urine following intravenous administration. Total clearance has been estimated to be approximately 230 ml/hour/kg (approximately 300 ml/minute). Renal clearance has been estimated to be approximately 160 ml/hour/kg (approximately 210 ml/minute), which is in excess of the glomerular filtration rate. This indicates that active tubular secretion is an important part of the elimination of tenofovir. Following oral administration the terminal half-life of tenofovir is approximately 12 to 18 hours.
Studies have established the pathway of active tubular secretion of tenofovir disoproxil to be influx into proximal tubule cell by the human organic anion transporters (hOAT) 1 and 3 and efflux into the urine by the multidrug resistant protein 4 (MRP 4). *In vitro* studies have determined that neither tenofovir disoproxil nor tenofovir are substrates for the CYP450 enzymes.

Age, gender and ethnicity
Limited data on the pharmacokinetics of tenofovir in women indicate no major gender effect. Tenofovir disoproxil fumarate exposure achieved in adolescent patients receiving oral daily doses of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg was similar to exposures achieved in adults receiving once-daily doses of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg. Pharmacokinetic studies have not been performed with tenofovir DF 300mg in children < 12 years and in the elderly (over 65 years). Pharmacokinetics have not been specifically studied in different ethnic groups.

Renal impairment
Pharmacokinetic parameters of tenofovir disoproxil were determined following administration of a single dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg to 40 non-HIV, non-HBV infected patients with varying degrees of renal impairment defined according to baseline creatinine clearance (CrCl) (normal renal function when CrCl > 80 ml/minute; mild with CrCl = 50–79 ml/minute; moderate with CrCl = 30-49 ml/minute and severe with CrCl = 10–29 ml/minute). Compared with patients with normal renal function, the mean (%CV) tenofovir exposure increased from 2185 (12%) ng·hour/ml in subjects with CrCl > 80 ml/minute to respectively 3064 (30%) ng·hour/ml, 6 009 (42%) ng·hour/ml and 15 985 (45%) ng·hour/ml in patients with mild, moderate and severe renal impairment. The dosing recommendations in patients with renal impairment, with increased dosing interval, are expected to result in higher peak plasma concentrations and lower C_{min} levels in patients with renal impairment compared with patients with normal renal function. The clinical implications of this are unknown.

In patients with end-stage renal disease (ESRD) (CrCl < 10 ml/min) requiring haemodialysis, between-dialysis tenofovir concentrations substantially increased over 48 hours achieving mean Cmax of 1032 ng/ml and mean AUC0-48hour of 42 857 ng·hour/ml. It is recommended that the dosing interval for tenofovir disoproxil fumarate 300 mg is modified in patients with creatinine clearance < 50 ml/minute or in patients who already have ESRD and require dialysis (see section 4.2).
The pharmacokinetics of tenofovir disoproxil in non-haemodialysis patients with creatinine clearance < 10 ml/minute and in patients with ESRD managed by peritoneal or other forms of dialysis have not been studied.

Hepatic impairment
A single 300-mg dose of tenofovir disoproxil fumarate was administered to non-HIV, non-HBV infected patients with varying degrees of hepatic impairment defined according to Child-Pugh-Turcotte (CPT) classification. Tenofovir pharmacokinetic parameters were not substantially altered in subjects with hepatic impairment suggesting that no dose adjustment is required in these subjects. The mean (%CV) tenofovir C_{max} and AUC0-∞ values were 223 (34.8%) ng/ml and 2050 (50.8%) ng·hour/ml, respectively, in normal subjects compared with 289 (46.0%) ng/ml and 231 (43.5%) ng·hour/ml in subjects with moderate hepatic impairment, and 305 (24.8%) ng/ml and 2740 (44.0%) ng·hour/ml in subjects with severe hepatic impairment.

Intracellular pharmacokinetics
Tenofovir diphosphate has an intracellular half-life of 10 hours in activated and 50 hours in resting peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

Lamivudine
Lamivudine is rapidly absorbed following oral administration. Bioavailability is between 80 and 85%.

Absorption and Bioavailability
Following single dose administration of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg Tablets in healthy volunteers, the mean (± SD) lamivudine C_{max} value was 2277 (± 505) ng/ml and the corresponding value for AUC was 12966 (± 2642) ng·hour/ml. The mean (± SD) lamivudine t_{max} value was 2.54 (± 0.63) hours.
Co-administration of lamivudine with food results in a delay of T_{max} and a lower C_{max} (decreased by 47%). However, the extent (based on the AUC) of lamivudine absorbed is not influenced.

Distribution
Intravenous studies with lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 1.3 l/kg. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited binding to the major plasma protein albumin (< 36% serum albumin *in vitro*).

Metabolism
Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominantly cleared unchanged by renal excretion. The likelihood of metabolic drug interactions with lamivudine is low due to the small extent of hepatic metabolism (5–10 %) and low plasma protein binding.

Elimination
The observed lamivudine half-life of elimination is 5 to 7 hours. The half-life of intracellular lamivudine triphosphate has been estimated to be approximately 22 hours. The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.32 l/hour/kg, with predominantly renal clearance (> 70%), including tubular secretion through the organic cationic transport system.

Special populations
Renal impairment: Studies in patients with renal impairment show that lamivudine elimination is affected by renal dysfunction. Dose reduction is recommended for patients with creatinine clearance ≤ 50 ml/minute (see section 4.2).

Hepatic impairment
No substantial alterations in the pharmacokinetics of lamivudine and tenofovir disoproxil was observed in subjects with variable degrees of hepatic impairment (see section 4.2).
A single 245 mg dose of tenofovir disoproxil was administered to non-HIV infected patients with varying degrees of hepatic impairment defined according to Child-Pugh-Turcotte (CPT) classification. Tenofovir pharmacokinetics were not substantially altered in subjects with hepatic impairment suggesting that no dose adjustment is required in these subjects.

5.3 Preclinical safety data

Tenofovir
Preclinical studies in rats, dogs and monkeys revealed target-organ effects on gastrointestinal tract, kidney, bone and a decrease in serum phosphate concentration. Bone toxicity was diagnosed as osteomalacia (monkeys) and reduced bone mineral density (rats and dogs). Findings in the rat and monkey studies indicated that there was a substance-related decrease in intestinal absorption of phosphate with potential secondary reduction in bone mineral density. However, no conclusion could be drawn on the mechanism(s) underlying these toxicities.

Reproductive studies were conducted in rats and rabbits. There were no effects on mating or fertility parameters or on any pregnancy or fetal parameter. There were no gross fetal alterations of soft or skeletal tissues. Tenofovir disoproxil reduced the viability index and weight of pups in peri-post-natal toxicity studies.

Genotoxicity studies have shown that tenofovir disoproxil was negative in the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay but was positive for inducing forward mutations in the *in vitro* L5178Y mouse lymphoma cell assay in the presence or absence of S9 metabolic activation. Tenofovir disoproxil was positive in the Ames test (strain TA 1535) in two out of three studies, once in the presence of S9 mix (6.2- to 6.8-fold increase) and once without S9 mix. Tenofovir disoproxil was also weakly positive in an *in vivo/in vitro* unscheduled DNA synthesis test in primary rat hepatocytes.

Tenofovir disoproxil did not show any carcinogenic potential in a long-term oral carcinogenicity study in rats. A long-term oral carcinogenicity study in mice showed a low incidence of duodenal tumours, considered likely related to high local concentration of tenofovir disoproxil in the gastrointestinal tract at a dose of 600 mg/kg/day. While the mechanism of tumour formation is uncertain, the findings are unlikely to be of relevance to humans.

Lamivudine
Administration of lamivudine in animal toxicity studies at high doses was not associated with any major organ toxicity.
Lamivudine was not mutagenic in bacterial tests, but showed activity in an *in vitro* cytogenetic assay and the mouse lymphoma assay. Lamivudine was not genotoxic *in vitro* at doses that gave plasma concentrations around 40–50 times higher than the expected clinical plasma levels. As the *in vitro* mutagenic activity of lamivudine could not be confirmed *in vivo*, it is concluded that lamivudine should not represent a genotoxic hazard to patients undergoing treatment.

The results of long-term carcinogenicity studies in rats and mice did not show any carcinogenic potential relevant for humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core tablet:
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Partially pregelatinised starch
Magnesium stearate

Film coat : Hypromellose Polyvinyl alcohol Titanium dioxide Talc Macrogol/PEG Lecithin (soya)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30° C.

6.5 Nature and contents of container

Bottle pack.
50 CC white HDPE container containing 30 tablets and 3 silica gel bags of 1 gm each with 38 mm white HDPE non CRC cap having induction seal.

Blister packs
3-ply Al-Al blister cards containing 10 tablets, 3 cards per carton.

6.6 Instructions for use and handling and disposal

No special requirements.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Supplier and Manufacturer

Cipla Quality Chemical Industries Limited.
Plot 1-7, 1st Ring Road,
Luzira Industrial Park,
P.O. Box 34871, Kampala, Uganda
Phone : +256-312341100/65
E-mail : info@ciplaqcil.co.ug
Website : www.ciplaqcil.co.ug

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

HA699

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION

21 December 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

July 2017

CiplaQCi

21076323

Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg Comprimés
21076323

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU PRODUIT

Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg Comprimés

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de lamivudine et 300 mg de ténofovir disoproxil (fumarate de ténofovir disoproxil équivalent à 245 mg ou 136 mg de ténofovir

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. 3. FORME PHARMACEUTIQUE

De couleur blanche à blanc cassé, en forme de gélule, biconvexes, avec □LT□ gravée sur une face et de l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine-1 (VIH-1) chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 10 ans et pesant moins de 30 kg).
Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé peut être utilisé en combinaison avec d'autres mesures de prophylaxie pré-exposition (PrPE) chez les adultes et les patients pesant au moins 35 kg à grand risque d'infection à VIH.
Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé peut être utilisé pour la prophylaxie post-exposition (PPE) chez les adultes et les patients pesant au moins 30 kg avec une exposition qui a du potentiel de transmission du VIH.

L'attention de l'ONU doit être accordée aux exigences officielles du traitement de l'infection par le VIH-1 (par l'exemple celles de l'OMS) http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin dans le intellectuelle (traitement de l'infection par le VIH.

Posologie

Adolescents et adultes :

La dose recommandée de Lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés est d'un comprimé pris par voie orale une fois par jour.

Populations particulière

Enfants :

La thérapie du VIH : La Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans et chez les adolescents de moins de 30 kg depuis des ajustements appropriés de la dose ne peut pas être réalisée avec ce produit (voir la rubrique 5.2).

PrPE : Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans et chez les patients pesant moins de 35 kg en raison de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

PPE : Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans et chez les patients pesant moins de 30 kg en raison de l' insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

Une prescription de 28 jours devrait être fourni pour la PPE à la suite d'une évaluation initiale des risques. La PPE doivent être proposés et mis le plus tôt possible dans tous les individus avec une exposition qui a le potentiel de transmission du VIH, de préférence dans les 72 heures.

Chez les personnes âgées :

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés doivent être administrés avec prudence aux patients âgés (voir rubrique 4.4).

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

Une dose quotidienne de la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés sont recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 à 49 ml/minute) et une insuffisance rénale sévère (clairance à □ 30ml/minute) :

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doivent pas être utilisés pour la PrPE du VIH - 1 individus non infectés et estimation de la clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/minute.

Le traitement par Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire estimé (DFGE) < 50 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2), le cas échéant adaptation de la posologie n'est pas possible. Pour ces patients, des formulations de la lamivudine et le ténofovir disoproxil doit être utilisé.

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'arrêt du traitement :

Si l'arrêt du traitement par l'un des composants de la lamivudine (fumarate de ténofovir disoproxil et de 300 mg/300 mg comprimés est indiqué ou si une modification de la dose est nécessaire, des formulations distinctes d'lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles. Si la lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil de 300 mg/300 mg comprimés est interrompu chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'aggravation de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

PrPE et PPE peut être suspendue 28 jours après la dernière exposition possible au VIH si les gens n'ont pas un risque important pour l'acquisition continue du VIH.

Conseils sur la dose manquante :

Si la dose de Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés n'est pas atteinte dans les 12 heures suivant le moment où il est habituellement pris, l'individu doit prendre le médicament dès que possible et reprenez l'horaire normal avec l'autre en raison de la dose. Si un patient oublie de prendre une dose de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil de 300 mg/300 mg comprimés et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil de 300 mg/300 mg comprimés, il doit prendre un autre comprimé. Il n'est pas nécessaire de prendre une dose supplémentaire si le vomissement se produit plus de 1 heure après la prise de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés

Mode d'administration :

Il est recommandé que la lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés entiers avec de l'eau.

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé peut être pris avec des aliments ou entre les repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général :

Le dépistage des anticorps anti-VHB doivent être offerts à toutes les personnes avant de commencer le traitement par la lamivudine et le ténofovir disoproxil (voir ci-dessous de la co-infection au VIH-1 et de l'hépatite B).

Insuffisance rénale :

La lamivudine et le ténofovir disoproxil sont éliminés par voie rénale. Ainsi, l'exposition à ces deux composés augmente chez les patients atteints de dysfonction rénale. La sûreté à long terme de la lamivudine et le ténofovir disoproxil en insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50-80 ml/minute) n'a pas été entièrement évalués. Donc, chez les patients présentant une insuffisance rénale, la lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil/ 300 mg/300 mg comprimés ne doit être utilisé que si les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels. Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent nécessiter une surveillance étroite de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

La prophylaxie pré-exposition (PrPE) et la prophylaxie post-exposition (PPE) :

Gestion complète pour réduire le risque de contracter le VIH-1 :
La lamivudine et le ténofovir disoproxil doit être utilisé pour la PrPE et le PPE uniquement dans le cadre d'une stratégie de prévention globale qui comprend d'autres mesures de prévention, telles que les pratiques sexuelles sûres, PrPE ou parce que la PPE n'est pas toujours efficace dans la prévention de l'acquisition du VIH-1 (voir la rubrique 5.1).
Individus non infectés devraient recevoir des conseils sur les pratiques sexuelles sûres qui incluent l'utilisation correcte et systématique de préservatifs, la connaissance de leur statut VIH-1 et celle de leur partenaire(s), et des tests réguliers pour d'autres infections transmissibles sexuellement qui peut faciliter la transmission du VIH-1 (comme la syphilis et la gonorrhée).

Seul un individu qui a été confirmé le VIH-négatifs devraient utiliser Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimés pour réduire le risque de contracter le VIH-1. La résistance du VIH-1 des substitutions peuvent émerger chez les personnes atteintes d'infection par VIH-1 non détectées qui suivent uniquement la lamivudine et le ténofovir disoproxil, parce qu'ils ne constituent pas un traitement complet pour le VIH-1. Par conséquent, il faut veiller à minimiser l'exposition au médicament dans les personnes infectées par le VIH.

De nombreux tests de VIH-1, telles que les tests rapides, de détecter les anticorps anti-VIH et peut ne pas identifier le VIH-1 au cours de la phase aiguë de l'infection.

Si les symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë sont présents et récent (□ 1 mois) l'exposition au VIH est soupçonné, à partir PrPE doit être retardé d'au moins un mois. L'état du VIH-1 devrait être confirmé ensuite à l'aide d'un test fiable comme une aide dans le diagnostic de l'infection par VIH-1, y compris des soins primaires ou de l'infection à VIH-1.

Lors de l'utilisation de la lamivudine et le ténofovir disoproxil PrPE ou PPE, les tests de dépistage du VIH-1 devrait être répétée au moins tous les 3 mois. Si des symptômes compatibles avec une infection aiguë par le VIH-1 développer à la suite d'un événement d'exposition potentielle, PrPE doit être interrompu jusqu'à l'état d'infection négatif est confirmé à l'aide d'un test fiable comme une aide dans le diagnostic du VIH-1, y compris des soins primaires ou de l'infection à VIH-1.

Individus non infectés devraient être avisées de respecter strictement les recommandations de la lamivudine et le ténofovir disoproxil programme de dosage. L'efficacité de la lamivudine et le ténofovir disoproxil à réduire le risque de contracter le VIH-1 est fortement corrélée avec l'adhérence comme en témoignent les taux de médicaments mesurables dans le cadre d'essais cliniques. Une évaluation du risque pour le VIH-1 acquisition doit être fait à chaque visite. *L'administration concomitante d'autres médicaments*
Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doit pas être administré avec un autre médicament contenant du ténofovir disoproxil, l'adéfovir dipivoxil, la lamivudine ou l'emtricitabine*.

La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil de comprimés avec la didanosine n'est pas recommandée car elle peut augmenter le risque d'Effets indésirables (voir rubrique 4.5). Cas rares, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil du avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux des cellules CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de la didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations professionnelles testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de la didanosine à 250 mg avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

L'association de lamivudine par cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).
Trithérapie comportant des analogues nucléosidiques/nucléotidiques analogues il y a eu des rapports d'un taux élevé d'échec virologique et d'émergence de résistance à un stade précoce lorsque l'abacavir ou de la didanosine a été associé au fumarate de ténofovir disoproxil de et la lamivudine administrés une fois par jour.

Insuffisance rénale

Si la clairance de la test est couramment disponible, utilisez le taux de filtration glomérulaire estimé au départ avant de lancer le ténofovir disoproxil. Avantages et risques doivent être considérés attentivement lors de l'ouverture de la lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients avec une estimation du taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min, ou à long terme dans le diabète, l'hypertension non contrôlée et une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Si le test de la créatinine n'est pas couramment disponible, jauges d'urine peuvent être utilisés pour la détection de la glycosurie ou grave dans la néphrotoxicité du ténofovir disoproxil-personnes sans facteurs de risque.

La clairance des essais est particulièrement recommandé chez les personnes à risque (ceux qui sont plus âgés ou qui ont une maladie rénale sous, à long terme, le diabète ou l'hypertension non contrôlée en même temps augmenté PIs ou médicaments néphrotoxiques) pour détecter et limiter la progression de l'insuffisance rénale. Si disponible, également de phosphate sérique doit être mesuré chez ces patients.
Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min chez tout patient recevant du fumarate de ténofovir disoproxil de, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale).

L'interruption du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil de doit aussi envisagée chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par lamivudine/ténofovir disoproxil devraient également être considérés en cas de diminution progressive de la fonction rénale lorsqu'aucune autre cause n'a été identifié.

Donc, une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque est nécessaire lorsque la lamivudine fumarate de ténofovir disoproxil est utilisé chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 60 ml/min, et la fonction rénale doit être surveillée étroitement. En outre, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez les patients recevant la lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil de comprimés à un intervalle posologique prolongé. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) et les patients nécessitant une hémodialyse, l'utilisation du ténofovir n'est pas recommandée.

Le fumarate de ténofovir disoproxil de ne doit pas être utilisé de manière concomitante avec un médicament néphrotoxique, des aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2. Si l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil du et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë après le début de la dose élevée ou plusieurs médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été rapportés chez des patients traités par le ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque de dysfonction rénale. Si ce médicament est administré en concomitance avec un AINS, la fonction rénale doit être surveillée de façon adéquate.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale ont été rapportés chez des patients traités par le ténofovir disoproxil en combinaison avec le ritonavir ou un inhibiteur de protéase boosté cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant une insuffisance rénale Les facteurs de risque, la co- administration de ce médicament avec un inhibiteur de protéase boosté devraient être soigneusement évalués.

La prophylaxie pré-exposition (PrPE) et la prophylaxie post-exposition (PPE)

La lamivudine et le ténofovir disoproxil ne doit pas être utilisé pour la PrPE ou la PPE contre le VIH-1 individus sains et estimation de la clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min. La clairance de l'essai doit être effectué tous les trimestres au cours des 12 premiers mois et annuellement par la suite. Si une baisse de la créatinine estimée est observé dans les individus non infectés lors de l'utilisation de ce médicament pour la PrPE ou PPE, les causes potentielles devraient être évalués et les risques et avantages potentiels de l'utilisation continue d'une nouvelle cotisation.

Effets osseux

Lors d'une étude clinique contrôlée, des diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale et les modifications des marqueurs osseux par rapport au départ ont été In les deux groupes de traitement, mais ont été significativement plus importantes dans le groupe de patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil de témoin que dans le groupe traité par la stavudine (chaque groupe en association avec la lamivudine et l'éfavirenz) à 144 semaines. Les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.
Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir rubrique 4.8). Si des anomalies osseuses sont soupçonnées, est d'obtenir une consultation appropriée.

Les adolescents infectés par le VIH-1 de 12 ans et plus, le taux moyen de gagner de l'os était moins dans le groupe traité de ténofovir disoproxil par rapport au groupe placebo. La croissance squelettique (taille) n'a pas semblé être affectée. Des marqueurs osseux en adolescents traités par ténofovir disoproxil suggèrent une augmentation du chiffre d'os, en accord avec les effets observés chez les adultes. Étant donné des effets possibles du ténofovir sur le métabolisme osseux, la lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil de comprimés doit uniquement être utilisé chez les adolescents de moins de 18 ans, si le bénéfice est prévu l'emporter sur le risque (voir rubrique 4.8).

La prophylaxie pré-exposition (PrPE)

Dans les études cliniques du VIH-1 individus sains, une légère diminution de la DMO a été observée. Dans une étude de 498 hommes, les changements moyens entre l'inclusion et la semaine 24 de la DMO varie de - 0,4 % à - 1,0 % dans l'ensemble de la colonne vertébrale, de la hanche, du fémur et du trochanter chez les hommes qui ont reçu tous les jours*/emtricitabine fumarate de disoproxil de prophylaxie (n =247) versus placebo (n =251).

Les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC) :

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque amorti de développer une vision sécuritaire Effets indésirables des maladies hépatiques et potentiellement fatals. Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles de traitement du VIH pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB). En cas de co-administration d'un traitement antiviral contre l'hépatite B ou C, veuillez également consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

La lamivudine et le ténofovir ont une activité anti-VHB quand ils sont administrés dans le cadre d'une association antirétrovirale pour contrôler l'infection par le VIH (voir rubrique 5.1). La combinaison de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg et 300 mg de lamivudine n'a pas été étudié pour le traitement du VHB, lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le VHB.

L'arrêt du traitement par Lamivudine fumarate de ténofovir disoproxil/ comprimés chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës de l'hépatite une vision sécuritaire. Les patients infectés par le VIH et VHB qui cessent l'administration du lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil doivent faire l'objet d'un suivi clinique et d'un suivi en laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B peut s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite peut entraîner une décompensation hépatique.

Utilisation avec certains agents antiviraux de l'hépatite C

L'administration concomitante de ténofovir disoproxil avec ledipasvir/sofosbuvir a été montré pour augmenter les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier lorsqu'il est utilisé avec un traitement à base de tenofovir disoproxil et un amplificateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité de ténofovir disoproxil dans le cadre d'ledipasvir/sofosbuvir et un amplificateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques potentiels et les avantages associés à la co-administration de ledipasvir/sofosbuvir au ténofovir disoproxil administré en association avec un inhibiteur de la protéase du VIH stimulé (p. ex. l'atazanavir ou darunavir) devraient être envisagées, en particulier chez les patients à risque accru de dysfonction rénale.
Les patients recevant/ledipasvir sofosbuvir en association avec le ténofovir disoproxil et stimulé un inhibiteur de la protéase du VIH devrait faire l'objet d'effets indésirables liés au ténofovir disoproxil.

Maladie hépatique

L'innocuité et l'efficacité de la lamivudine et le ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique (voir aussi les rubriques 4.2 et 5.2.). Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique active, présentent une augmentation de la fréquence d'anomalies de la fonction hépatique pendant le traitement par association d'antirétroviraux et doivent être surveillés (selon la pratique courante. En cas d'aggravation confirmée de la maladie hépatique chez ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais sévère, potentiellement critique associée à une utilisation d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Plusieurs autres agents de cette classe sont connus pour entraîner une acidose lactique. Les données précliniques et cliniques semblent indiquer que le risque d'apparition d'une acidose lactique, effet de classe des analogues nucléosidiques, lors du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil de, est faible. Toutefois, ce risque ne peut être exclu, comme le ténofovir est structurellement liée à des analogues nucléosidiques. L'acidose lactique peut survenir après quelques à plusieurs mois de traitement par des INTI. Les patients avec une hyperlactatémie peuvent être asymptomatiques, gravement malades ou peuvent avoir non and spécifiques tels que la dyspnée, la fatigue, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales. Les facteurs de risque pour une acidose lactique liée aux INTI incluent être une femme et l'obésité.
Les patients à risque élevé doivent être étroitement surveillés de manière clinique. Cependant, le dépistage de l' hyperlactatémie chez des patients asymptomatiques traités par des INTI n'est pas recommandé. Les patients asymptomatiques ont généralement des taux > 5 mmol et nécessitent une interruption des tous les INTI. Les niveaux d'acide lactique
> 10 mmol/l sont habituellement d'une urgence médicale.

Les paramètres métaboliques et poids

Une augmentation de poids et des niveaux de lipides dans le sang et le glucose peut se produire au cours de la thérapie antirétrovirale. Ces modifications peuvent en partie être liée à la lutte contre les maladies et style de vie. Pour les lipides, il y a dans certains cas de preuve pour l'effet d'un traitement, tandis que pour gagner du poids il n'y a pas de solides preuves relatives à un traitement particulier. Pour la surveillance des taux de lipides et de glucose, il est fait référence aux lignes directrices de traitement du VIH. Les troubles lipidiques doivent être traités de manière cliniquement appropriée.

Mitochondrial Dysfonctionnement

Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques des ont entraîné, in vitro et in vivo, un degré variable de dommage mitochondriale. Il y a eu des cas de dysfonctionnement chez des nourrissons mitochondrial séronégatifs au VIH exposés *in utero* et/ou après la naissance à des analogues nucléosidiques des. Effets indésirables les principaux signalés sont des affections hématologiques (anémie, neutropénie) et des affections métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets sont souvent transitoires. Certaines affections neurologiques d'apparition tardive ont été signalées (hypertonie, convulsions, de comportements anormaux). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Les enfants exposés *in utero* à des analogues nucléosidiques et nucléotidiques, même les enfants séronégatifs au VIH, doivent faire l'objet d'un suivi clinique et biologique, et doivent faire l'objet d'une étude complète pour un dysfonctionnement possible mitochondriale en cas de signes de cas cliniques pour et pertinents. Ces données ne modifient pas les recommandations nationales actuelles quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission verticale du VIH.

Pancréatite

Le traitement par la lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil de immédiatement doit être interrompu si des signes cliniques, des anomalies ou des cas cliniques pour de laboratoire suggérant que une pancréatite se manifestent *(voir rubrique 4.8)*.

Base de données des infections opportunistes

Les patients recevant un traitement antirétroviral peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH. Donc, les patients doivent rester sous surveillance clinique étroite d'un médecin ou un professionnel de santé spécialisé dans le traitement de l'infection par le VIH.

Syndrome de réactivation immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH avec un déficit immunitaire sévère préexistant, surtout au cours des premières semaines ou mois de l'ouverture d'association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire aux agents pathogènes asymptomatiques ou résiduels (par exemple rétinite à CMV, infections mycobactériennes, pneumonie à pneumocystis) peut surgir et entraîner des maladies cliniques graves ou une aggravation. Un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Graves) ont également été signalées dans le cadre de la reconstitution immunitaire. Toutefois, le temps d'apparition varie davantage et ces maladies peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement.

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant atteints d'une infection par le VIH avancée ou exposés à long terme à un traitement par association d'antirétroviraux. L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé). Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Chez la personne âgée

Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une insuffisance rénale ; donc, la prudence doit être exercée lors du traitement des patients âgés par le Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés.

Transmission du VIH :

Tandis que l'élimination virale efficiente avec le traitement anti-rétroviral n'a pas été prouvée pour la diminution du risque de transmission sexuelle permanente, un risque ne peut pas être exclu. Il faut prendre des pour epandage accidentel précautions environnementales la transmission et contamination croisée selon les recommandations nationales.

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

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.
Compte tenu des résultats des études in vitro et la voie d'élimination connue du ténofovir lamivudine et, le potentiel d'interactions médiées par le cytochrome P450 impliquant le ténofovir avec d'autres médicaments est faible.

Interactions avec la lamivudine

L'administration de triméthoprime / didrogesteron 160 mg/800 mg entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine en raison du triméthoprime didrogesteron le, n'a pas interagi. À Québec, il est le patient ait une insuffisance rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire. La lamivudine n'a aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de triméthoprime du sulfaméthoxazole. Lorsque l'administration concomitante est nécessaire, les patients doivent être surveillés cliniquement. La co-administration de la lamivudine avec de fortes doses de cotrimoxazole pour le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP) et de la toxoplasmose doit être évitée.

La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés « conjointement doit être envisagée, en particulier lorsque la principale voie d'élimination est une sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique, par exemple le triméthoprime. D'autres médicaments (Ex. : la ranitidine, la cimétidine), sont partiellement éliminés par ce mécanisme et ont été montré ne pas interagir avec la lamivudine. Les analogues nucléosidiques les (Ex. : la didanosine), comme la zidovudine, ne sont pas éliminés par ce mécanisme et ne devraient pas interagir avec la lamivudine.

Une légère augmentation de la Cmax (28 %) a été observée pour la zidovudine lorsqu'elle est administrée avec la lamivudine, cependant, l'exposition totale (ASC) n'est pas significativement modifiée. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir rubrique 5.2).

En raison de similitudes, la lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doivent pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine, tels que l'emtricitabine*. En outre, la lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doivent pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine (voir rubrique 4.4).

Lamivudine inhibe *in vitro* la phosphorylation intracellulaire de la cladribine conduisant à un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas de combinaison dans le contexte clinique. Certaines constatations cliniques appuient également l'interaction possible entre la lamivudine et la cladribine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la lamivudine par cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Interactions médicamenteuses avec le ténofovir

Didanosine : La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil du avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et tableau 2).
Médicaments éliminés par voie rénale : Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil de avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3, ou MRP 4 (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil de doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de le foscarnet, de ganciclovir, de la pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (voir rubrique 4.4).
Le tacrolimus pouvant affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil.
Fumarate de ténofovir disoproxil de comprimés ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Autres interactions

Les interactions entre le Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300mg/300mg comprimés et les inhibiteurs de la protéase, ainsi que les agents antirétroviraux autres que les inhibiteurs de la protéase sont listées dans le ci-dessous
(Augmentation de l'exposition est indiquée comme « ↑ », diminution de l'exposition comme « ↓ », l'absence de changement comme « ↔ »).

Tableau 1 : Interactions entre le ténofovir disproxil et d'autres médicaments

Médicaments par surface thérapeutique	Interaction	Recommandations relatives à la co-administration de Lamivudine/ténofovir disoproxil fumarate 300 mg/300 mg comprimés
Antirétroviraux		
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
L'abacavir / Ténofovir		L'abacavir et lamivudine / fumarate de ténofovir disoproxil et 300 mg/mg comprimés 300 ne doivent pas être co-administrés, puisque l'effet additif de l'abacavir est limité ou absente
L'emtricitabine		Les comprimés de Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doivent pas être co-administré, à cause de la ressemblance entre l'emtricitabine lamivudine, et par conséquent la toxicité additive prévu et aucune prestation dans l'efficacité. (Voir rubrique 4.4)
La didanosine (400 mg q.d.) / Ténofovir	Didanosine ASC ↑ De 40 à 60 %	Le risque d'Effets indésirables liés à la didanosine (par exemple la pancréatite, l'acidose lactique semble élevé et les cellules CD4 peuvent diminuer de manière significative avec la co-administration. De même, la didanosine à 250 mg co-administré avec le ténofovir parmi différents schémas posologique par antirétroviraux a été associée à un rapport élevé d'échec virologique. La co-administration du Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimes et de la didanosine n'est pas recommandée. (Voir rubrique 4.4)
Inhibiteurs de la protéase		
L'Atazanavir (400 mg une fois par jour)	L'Atazanavir : ASC : ↓ 25 % C_{max} : ↓ 21 % C_{min} : ↓ 40 % Ténofovir : ASC : ↑ 24 % C_{max} : ↑ 14 % C_{min} : ↑ 22 %	Si les comprimés de l'atazanavir et Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés sont co-administrés, la dose d'atazanavir doit être de 300 mg une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour ("ritonavir-stimuler", voir ci-dessous).
L'Atazanavir/ Ritonavir (300/100 mg une fois par jour)	L'Atazanavir : ASC : ↓25 % (↓42 à ↓ 3) C_{max} : ↓28 % (↓ 50 à ↑ 5) La C_{min} : ↓26 % (↓46 à↑ 10) Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition s'accumuler au ténofovir pourrait potentialiser les effets associés au ténofovir Effets indésirables, dont les affections rénales. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
L'association lopinavir/ ritonavir (400/100 mg deux fois par jour)	L'association lopinavir/ ritonavir : Aucun effet significatif du lopinavir/ ritonavir. Le ténofovir : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑51 %	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition s'accumuler au ténofovir pourrait potentialiser les effets associés au ténofovir Effets indésirables, dont les affections rénales. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Le darunavir/ ritonavir (300/100 mg deux fois par jour)	Le darunavir : Aucun effet significatif sur les darunavir/ ritonavir le ténofovir : ASC : ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition s'accumuler au ténofovir pourrait potentialiser les effets associés au ténofovir Effets indésirables, dont les affections rénales. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Antirétroviraux : INTI		
Didanosine (400 mg une fois par jour)	Didanosine ASC ↑ 40-60 %	Le risque d'Effets indésirables liés à la didanosine (par exemple la pancréatite, l'acidose lactique semble élevé et les cellules CD4 peuvent diminuer de manière significative avec la co-administration. De même, la didanosine à 250 mg co-administré avec le ténofovir parmi différents schémas posologique par antirétroviraux a été associée à un rapport élevé d'échec virologique. La co-administration de l'emtricitabine fumarate de ténofovir disoproxil/ 300 mg/300 mg comprimés et de didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Adéfovir dipivoxil	ASC : ↔ C_{max} : ↔	Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.4)
L'entécavir (1 mg une fois par jour)	ASC : ↔ C_{max} : ↔	Cliniquement significatif n'a été observée lors de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil du et lamivudine comprimés 300 mg/300 mg avec l'entécavir.
Antiviraux contre l'hépatite C		
Le ténofovir disoproxil/ Sofosbuvir	Ténofovir : ↑ C_{max} 1,25 (1,08 1,45) ↔ ASC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91, 1,07) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ ASC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (NA) GS-331007 (Prédominant métabolite inactif du sofosbuvir) ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ ASC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (NA)	Aucun ajustement de la dose de Lamivudine ou sofosbuvir/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé est requis lorsque sofosbuvir et Lamivudine/ténofovir Disoproxil 300 mg/300 mg comprimés sont utilisés de façon concomitante.
Ledipasvir (90 mg une fois par jour) /sofosbuvir (400 mg une fois par jour) / le ténofovir disoproxil	Ténofovir : ↑ C_{max} 1,79 (1,56, 2,04) ↑ ASC 1,98 (1,77, 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32 à 2,97) Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59, 0,75) ↓ ASC 0,66 (0,59, 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57, 0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87, 1,23) ↔ ASC 0,94 (0,81, 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76, (0,96) ↔ ASC 0,90 (0,83, 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02, 1,13)	Pour surveiller les effets du ténofovir chez les patients recevant/ledipasvir sofosbuvir en association avec la lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés.
Le Daclatasvir/ tenofovir disoproxil	↔Le Daclatasvir ASC : 1,10 (1,01) 1,21) C_{max} : 1,06 (0,98 ; 1,15) ; C_{min} : 1,15 (1,02 ; 1,30) ↔Le ténofovir ASC : 1,10 (1,05 ;1, 15) C_{max} : 0,95 (0,89 ; 1,02) C_{min} : 1,17 (1,10 ; 1,24)	Aucun ajustement de la dose de lamivudine. daclatasviror/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé est nécessaire.

MÉDICAMENTS AUTRES

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés, avec l'indinavir, l'éfavirenz, le saquinavir (potentialisé par le ritonavir), la méthadone, la ribavirine, la rifampicine, le tacrolimus ou l'association hormonale contraception norgestimate/éthinylestradiol.
L'effet des aliments
L'alimentation n'a aucune influence sur l'absorption de la lamivudine et améliore la biodisponibilité du ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs dirige ou indirects du fumarate de ténofovir disoproxil de concernant la grossesse, le développement foetal, la mise bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Chez l'homme, la tolérance du ténofovir pendant la grossesse n'a pas été complètement établie. Un nombre suffisant d'expositions du premier trimestre ont été surveillés cependant, afin de détecter au moins une double augmentation du risque d'anomalies congénitales globales. Aucune augmentation des anomalies congénitales n'a été observée (www.apregistry.com).
Aucun osées amorti d'anomalies congénitales n'a été signalé avec la lamivudine (www.apregistry.com). L'utilisation de Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés pendant la grossesse peut être envisagée.

Allaitement

La lamivudine et le ténofovir disoproxil sont trouvés dans le lait des mères allaitantes.
Les recommandations actuelles sur le VIH et l'allaitement (par exemple celles de l'OMS) doit être consulté avant de conseiller les patients sur ce sujet. Les options préférées peuvent varier en fonction des circonstances locales.

NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

Information du patient

Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg Comprimés

Veuillez lire attentivement cette notice avant de vous ou votre enfant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire
- Si vous avez d'autres questions, interrogez <votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Il pourrait lui nuire, même si les symptômes sont identiques.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à un médecin ou un pharmacien. Cela inclut tout effet indésirable non mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés
3. Comment prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés
4. Effets indésirables possibles
5. Comment conserver Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE LAMIVUDINE / FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL 300 MG/300 MG COMPRIMÉS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés est un traitement pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents de plus de 10 ans, pesant plus de 30 kg.

Les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH sont connus sous le nom d'*antirétroviraux*. Pour empêcher le virus de devenir résistant, la lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil doit toujours être administré en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement du VIH.

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé est utilisé pour réduire le risque de contracter l'infection de VIH-1 chez les adultes et les patients pesant au moins 35 kg qui ne sont pas infectées par le VIH (c.-à-d. Le VIH-négatifs) et sont à risque élevé de contracter le VIH. C'est appelé la prophylaxie pré-exposition (PrEP).

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé est également utilisé pour réduire le risque de contracter l'infection à VIH-1 chez les adultes et les patients pesant au moins 30 kg qui ne sont pas infectées par le VIH (c.-à-d. Le VIH-négatifs) qui sont susceptibles d'avoir été exposé au VIH récemment. C'est appelé la prophylaxie post-exposition (PPE)

Il devrait être utilisé en combinaison avec des pratiques sexuelles plus sûres (voir rubrique 2).
Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimé pelliculé contient les

* Les noms commerciaux ne sont pas présélectionnés par l'OMS. C'est l'agence nationale de réglementation des médicaments (responsabilité) NMRA. Tout au long de ce WHOPAR le nom de marque déposée est donné à titre d'exemple seulement.

substances actives de la lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Les deux sont des médicaments antiviraux. La lamivudine est un Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés est indiqué en association avec d'autres médicaments antiviraux. Votre fournisseur de soins de santé discutera avec vous quels médicaments sont les meilleures pour vous.

Ce médicament n'est pas un remède contre l'infection par le VIH. Tout en prenant Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300mg/300 mg comprimés vous pouvez encore développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés est indiqué en association avec d'autres médicaments antiviraux. Votre fournisseur de soins de santé discutera avec vous quels médicaments sont les meilleures pour vous.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés

Ne pas prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés:

Si vous êtes allergique (hypersensible) à lamivudine, le fumarate de ténofovir disoproxil ou à l'un des autres composants d'lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés énumérés à la fin de cette notice. Si cela s'applique à vous, parlez-en immédiatement à votre fournisseur de soins de santé et ne prenez pas de comprimés de Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés.
Avant de prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés pour réduire le risque de contracter le VIH : Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne peut que contribuer à réduire votre risque de contracter le VIH **avant que** vous êtes infecté.

- **Vous devez être VIH négatifs avant de commencer à prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimés pour réduire le risque de contracter le VIH**. Vous devez passer un test pour vérifier que vous n'avez pas déjà de l'infection par le VIH. Ne pas prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimés pour réduire votre risque si vous n'êtes pas confirmé être VIH négatifs. Les gens qui ont le VIH doit prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimés en combinaison avec d'autres médicaments.
- **De nombreux tests de dépistage du VIH peut manquer une infection récente**. Si vous avez une maladie semblable à la grippe, cela peut vouloir dire que vous avez été récemment infectés par le VIH. Ils peuvent être les signes d'infection à VIH :
  - fatigue ;
  - Fièvre
  - Les douleurs musculaires ou mixte
  - Maux de tête
  - Vomissements ou diarrhée
  - Éruptions cutanées
  - Sueurs nocturnes
  - Ganglions lymphatique dans le cou ou l'aine

➢ **Dites à votre fournisseur de soins de santé au sujet de toute maladie semblable à la grippe** - soit dans le mois avant de démarrer la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimés, ou à tout moment pendant la prise de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés.

Mises en garde et précautions d'emploi

Parlez à votre fournisseur de soins de santé avant de prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés.

Tout en tenant la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés réduire le risque de contracter le VIH :

- Ne manquez pas les doses de Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimés, ou arrêtez de le prendre. Les doses manquantes peut augmenter votre risque de contracter une infection à VIH.
- Faire un test de dépistage du VIH régulièrement.
- Si vous pensez que vous avez été infecté par le VIH, parlez-en à votre fournisseur de soins de santé immédiatement. Plus d'essais peuvent être nécessaires pour vous assurer que vous êtes toujours VIH négatifs. **Juste prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé peut pas vous empêcher d'attraper le VIH.**
- Toujours avoir des relations sexuelles. Utilisez un condom pour réduire le contact avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.
- Ne partagez pas d'effets personnels pouvant contenir du sang ou des liquides corporels, tels que des brosses à dents ou des lames de rasoir.
- Ne partagez pas ou ne pas réutilisez les aiguilles ou autre matériel d'injection.
- Faites le test pour d'autres infections sexuellement transmissibles comme la syphilis et la gonorrhée. Ces infections qu'il soit plus facile pour le VIH de vous infecter.

Demandez à votre fournisseur de soins de santé si vous avez des questions sur la façon d'éviter d'attraper le VIH ou de transmettre le VIH à d'autres personnes.

Tout en tenant la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimés pour traiter le VIH ou de réduire le risque de contracter le VIH :

Dites à votre fournisseur de soins de santé si vous avez eu la maladie de rein ou si les tests ont montré des problèmes avec vos reins. Le cas échéant, les doses de fumarate de ténofovir disoproxil de lamivudine et peuvent nécessiter une réduction. Dans de tels cas, les formulations de la lamivudine et le ténofovir disoproxil autres que la lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés doivent être utilisés. Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimépeut affecter vos reins. Avant de commencer ce médicament, vous pouvez avoir besoin d'analyses sanguines afin de vérifier si vos reins fonctionnent normalement. Des analyses sanguines peuvent être nécessaires pendant le traitement afin de vérifier l'état de vos reins.

Lamiduvine/Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés n'est habituellement pas pris avec d'autres médicaments qui peuvent léser vos reins (*voir Autres médicaments et Lamiduvine/Furmarate de ténofovir disoproxil Comprimés*). Si cela est inévitable, vous pouvez nécessiter des analyses régulières afin de vérifier si vos reins fonctionnent normalement.

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés n'est pas destiné aux enfants âgés de moins de 10 ans.

Dites à votre fournisseur de soins de santé si vous avez des antécédents de maladie du foie, l'hépatite. Les patients infectés par le VIH présentant des maladies hépatiques dont l'hépatite B ou C, qui sont traités par des antirétroviraux, ont un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous êtes infecté par les virus du VIH et de l'hépatite B, votre médecin envisagera soigneusement le meilleur traitement pour vous. Si vous avez des antécédents de maladie du foie ou une hépatite B chronique, votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines afin de surveiller votre fonction hépatique.

Surveillez les éventuels signes d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) une fois que vous commencez à prendre lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés comprimés. Les signes possibles d'une acidose lactique sont :

- Respiration profonde et rapide
- somnolence
- Nausées, vomissements et douleurs abdominales

Cet effet indésirable rare mais sérieux peut provoquer une augmentation de volume du foie et a parfois été fatal. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes et les patients en surpoids. Si vous souffrez d'une maladie du foie, vous pouvez également présenter un risque accru d'acidose lactique. Pendant votre traitement par Lamivudine / Ténofovir Disoproxil Fumarate 300 mg / 300 mg, votre professionnel de la santé vous surveillera de près pour détecter tout signe d'acidose lactique.
Si vous pensez que vous pouvez avoir une acidose lactique, contactez immédiatement votre médecin.

Vous pouvez toujours passer le VIH lors de la prise de ce médicament, bien que le risque est réduit par un traitement antirétroviral efficace. Discuter avec votre fournisseur de soins de santé les précautions nécessaires pour éviter d'infecter d'autres personnes.

Faites attention aux infections. Chez certains patients atteints de l'infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et ayant des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes d'inflammation provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu de temps après qu'un traitement anti-VIH ait commencé. On pense que ces symptômes sont dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents.

Les maladies auto-immunes (le système immunitaire attaque les tissus sains) peut également se produire après que vous commenciez à prendre des médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH. Ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou d'autres symptômes tels que la faiblesse musculaire, faiblesse début des mains et des pieds et en remontant vers le tronc du corps, des palpitations, des tremblements ou de l'hyperactivité, parlez-en à votre fournisseur de soins de santé immédiatement à rechercher le traitement nécessaire.

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée *ostéonécrose* (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée de la thérapie antirétrovirale, l'utilisation d'un corticoïde comme la dexaméthasone ou la prednisolone, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, et l'embonpoint peut être certains des nombreux facteurs de risque de développer cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont des raideurs articulaires, des douleurs (en particulier de la hanche, du particulier et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous remarquez un de ces effets, parlez-en à votre médecin.

Les problèmes osseux (conduisant parfois à des fractures) peuvent également survenir en raison de dommages aux cellules tubulaires rénales (voir rubrique 4, Les effets indésirables possibles).

D'autres médicaments et la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre professionnel de santé si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, dont les médicaments obtenus sans ordonnance.

Ne pas prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés si vous prenez déjà d'autres médicaments contenant du ténofovir disoproxil, emtricitabine, la lamivudine ou de la zalcitabine. Ne prenez pas lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés 300 mg/300 mg comprimés et adéfovir dipivoxil en même temps.

Il est très important d'informer votre médecin ou votre professionnel de santé si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent endommager les reins. Ceux-ci incluent :

- les aminosides, la pentamidine ou la vancomycine (pour le traitement d'une infection bactérienne)
- L'amphotéricine B (pour les infections fongiques)
- le foscarnet, le ganciclovir ou le cidofovir (pour le traitement d'une infection virale)
- L'adéfovir dipivoxil (pour l'infection du virus de l'hépatite B)
- le tacrolimus (pour la suppression du système immunitaire)
- L'interleukine-2 (pour traiter le cancer)
- Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, pour soulager les douleurs musculaires ou osseux).

Les médicaments contenant la didanosine (pour l'infection du VIH) : La prise de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés en même temps que d'autres médicaments contenant de la didanosine peut augmenter les concentrations de la didanosine dans votre sang. Dans des cas rares, l'inflammation du pancréas et l'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang), qui ont parfois entraîné la mort, ont été signalées lorsque des médicaments contenant le fumarate de ténofovir disoproxil et la didanosine ont été pris ensemble. L'association du ténofovir disproxil avec la didanosine peut également réduire les effets du traitement antirétroviral. Votre médecin étudiera avec attention s'il convient de vous traiter avec des associations de ténofovir disproxil et de didanosine.

Si vous prenez un autre médicament antiviral appelé inhibiteur de la protéase pour le traitement du VIH, votre fournisseur de soins de santé

21076323

PROOFLESS

PACKAGING DEVELOPMENT

Product Name : Lamivudine and Tenofovir French	**Material No. 21076323**	**Version :** 01	**Item :** Leaflet	**Co-ordinator : Sachita**	**Artist : Ramashankar**	**Date:** 25-02-2019
Colours : BLUE WOOL TEST VALUE 5-8 (LIGHT FASTENING DATA) — Pantone Reflex Blue C				**INK:** Oil based Ink from DIC OR MICRO		
Design : Booklet	**Reference: 21066451**			**Software :** Indesign CC		
Fonts : --------	**Links :**					
Actual Size: 640 x 350 mm	**Size after Folding:** 35 x 35 mm	**Pharmacode: 12696_MINI**	**Grain Direction :** Parallel to length		**Screen : # __**	
Material: 40 GSM ITC Paper with perforated tape printed with "↑Tear Here↑" Twin pack = English & French pack insert affixed one above the other by means of glue.			**Varnish :** -----		**Artwork Print Size :** ☐ actual ☐ scaled	
Path: RAMA - D:\JOBS\OTC\QCIL Uganda\Lamivudine and Tenofovir\Lamivudine and Tenofovir English & French Leaflet QCIL Uganda\21076323 Lamivudine and Tenofovir French Leaflet QCIL Uganda.indd						

- **Instructions / Remark :**
- Any deviation must be brought to the notice of packaging development co-ordinator immediately.
- For any clarification, please contact packaging development co-ordinator immediately.
  NO CHANGES IN ARTWORK SHOULD BE DONE BY THE PRINTER
- The printer should verify the e-proof against the approved artwork before submitting for approval and the e-proof should have printer details .

Approved by QCIL	RA	QA	QA Manager	

Checked by	Artist	Cordinator	file loaded in Server	Section Head
Pharma Code	☐	☐		
2D Code	☐	☐		
QR Code	☐	☐		
Bar Code	☐	☐		
Artwork	☐	☐		
Spell check	☐	☐		

peut ordonner des analyses de sang pour surveiller de près votre fonction rénale.

Il est également important d'informer votre fournisseur de soins de santé si vous prenez d'ledipasvir/sofosbuvir pour traiter l'hépatite C L'infection.

Prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés avec des aliments et boissons

Prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés avec un repas ou entre les repas

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Assurez-vous de dire immédiatement à votre fournisseur de soins de santé si vous êtes ou pourriez être enceinte.

Chez les enfants nés de mères qui ont pris des antirétroviraux dont les analogues nucléosidiques et nucléotidiques, le bénéfice du risque réduit d'être infecté par le VIH l'emporte sur le risque d'effets indésirables de ces médicaments.

Si vous envisagez allaiter votre enfant, vous devez discuter des risques et bénéfices avec votre médecin ou professionnel de santé.

Conduite des véhicules et utilisation des machines

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés peut provoquer des étourdissements. Si vous ressentez des étourdissements tout en prenant Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment la LAMIVUDINE/FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL 300 mg/300 mg comprimés

Comme tous médicaments, lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés peut entraîner des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Il s'agit de s'assurer que votre médicament soit pleinement efficace, et de réduire le risque de développer une résistance au traitement. Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou professionnel de santé en cas de doute. Prenez toujours la dose recommandée par votre médecin ou votre professionnel de santé. Ne modifiez pas la dose sans que votre médecin ne vous ait dit de le faire.

La dose habituelle pour les adultes est un comprimé chaque jour.

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé peut être pris avec un repas ou entre les repas.

Avaler la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés entiers avec de l'eau ou un autre liquide.

Lorsqu'il est utilisé pour le traitement du VIH :

Ce produit n'est pas aux enfants de moins de 10 ans ou chez les patients pesant moins de 30 kg,

Lorsque utilisé pour réduire le risque de contracter l'infection à VIH-1 chez des sujets qui ne sont pas infectés par le VIH et sont à risque élevé de contracter le VIH (prophylaxie pré-exposition, préparation).

Ce produit n'est pas aux enfants de moins de 10 ans ou chez les patients pesant moins de 35 kg.

Lorsqu'il est utilisé pour réduire le risque de contracter l'infection à VIH-1 chez des sujets qui ne sont pas infectés par le VIH et qui sont susceptibles d'avoir été exposé au VIH récemment (prophylaxie post-exposition, PEP)

Ce produit n'est pas aux enfants de moins de 10 ans ou chez les patients pesant moins de 30 kg. Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé doit être pris tel qu'indiqué par un fournisseur de soins de santé chaque jour pendant 28 jours. La PPE doivent être proposés et mis le plus tôt possible dans les sujets qui sont susceptibles d'avoir été exposé au VIH récemment, de préférence dans les 72 heures.

Pour le traitement de l'infection par le VIH :

Votre fournisseur de soins vous prescrira la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés avec au moins un autre médicament antirétroviral. Veuillez vous référer aux notices d'utilisation des autres antirétroviraux pour obtenir des conseils sur la façon de prendre ces médicaments.

Si votre médecin décide d'arrêter l'un des composants de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil comprimés 300 mg/300 mg ou de modifier la dose de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, on peut vous donner lamivudine et le ténofovir séparément au lieu du médicament combiné ou d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.

Votre fournisseur de soins de santé vous prescrira la Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés avec d'autres médicaments antirétroviraux. Veuillez vous référer aux notices d'utilisation des autres antirétroviraux pour obtenir des conseils sur la façon de prendre ces médicaments.

Si vous prenez plus de Lamivudine et Ténofovir Disoproxil Fumarate 300 mg/300 mg comprimés mg que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés de Lamivudine/ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimés, contactez votre fournisseur de soins de santé ou le service d'urgence le plus proche. Conservez le flacon de comprimés avec vous afin que vous puissiez facilement décrire ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés

Il est important de ne pas oublier de dose Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés. Si vous oubliez une dose de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés, prenez-le dès que vous le pouvez, puis prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Cependant, si votre prochaine dose est due dans les 6 heures, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose oubliée.

Si vous vomissez moins d'une heure après la prise de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé, prendre un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous étiez malade plus d'1 heure après la prise de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés.

Si vous arrêtez de prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés

N'arrêtez pas votre traitement par Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés sans votre fournisseur de soins de santé. L'arrêt du traitement par Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, comprimé peut réduire l'efficacité du traitement. Parlez-en à votre médecin avant de cesser de prendre Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil comprimés 300 mg/300 mg pour une raison quelconque, en particulier si vous souffrez d'effets indésirables ou d'une autre maladie. Contactez votre fournisseur de soins de santé avant de redémarrer de prendre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés.

Si vous avez l'hépatite B ou à la fois une infection par le VIH et l'hépatite B (co-infection), il est très important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300mg comprimés sans vous en entretenir auparavant avec votre médecin. Certains patients ont eu des analyses sanguines ou des symptômes indiquant que leur hépatite s'était aggravée après l'arrêt de Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés. Vous pouvez nécessiter des analyses sanguines pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Prévenez immédiatement votre médecin au sujet de symptômes nouveaux ou inhabituels après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à l'hépatite B.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Comme tous les médicaments, Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants.

Effets indésirables très fréquents

(Ils peuvent affecter au moins 10 patients sur 100 traités)

- Vertiges, diarrhée, nausées, vomissements

Les examens peuvent également montrer:

- Taux anormalement faibles de phosphate dans le sang

Effets indésirables fréquents

(Ils peuvent affecter au moins 1 patient sur 100 traités, mais moins de 1 patient sur 10 traités)

- La douleur d'estomac, flatulence
- Maux de tête
- troubles du sommeil
- Éruptions cutanées (comprenant des boutons rouges ou des taches avec parfois des ampoules et un gonflement de la peau), qui peuvent être des réactions allergiques, des démangeaisons, des modifications de la couleur de la peau, y compris assombrissement de la peau en taches
- chute de cheveux
- Sensation de faiblesse, fièvre
- Douleurs dans les muscles et les articulations

Effets secondaires peu fréquents

(Ils peuvent affecter au moins 1 patient sur 1000 traités, mais moins de 1 patient sur 100 traités)

- L'anémie (faible nombre de globules rouges, qui peuvent vous rendre fatigué et à bout de souffle), faible nombre de globules blancs (qui peut vous rendre plus sensible à l'infection), un faible nombre de plaquettes (ce qui pourrait vous rendre plus susceptibles de purge).

Les examens peuvent également montrer:

- L'augmentation du taux sanguin de la fonction hépatique

Effets secondaires rares

(Ils peuvent affecter au moins 1 patient sur 10 000 traités, mais moins de 1 patient sur 1000 traités)

- Excès d'acide lactique dans le sang (acidose lactique, un effet indésirable grave qui peut être fatal). Les effets indésirables suivants peuvent être des signes d'acidose lactique :
  - Respiration profonde et rapide
  . La somnolence
  . Nausées, vomissements, et l'estomac (voir aussi Mises en garde et précautions)
- Douleur dans l'abdomen causée par une inflammation du pancréas
- Inflammation du foie (hépatite)
- Problèmes rénaux, dont une insuffisance rénale. Les symptômes peuvent inclurent des nausées et la fatigue, mais également mictions fréquentes et sensation de soif. Cela peut entraîner un ramollissement des os (avec douleur osseuse et parfois entraînant des fractures).

Les examens peuvent également montrer:

- Une augmentation de la créatinine dans le sang

Effets secondaires très rares

(Ceux-ci peuvent affecter moins de 1 patient sur 10 000 traités)

- Essoufflement
- Lésions nerveuses entraînant une faiblesse et des sensations de fourmillements, de picotements ou un étourdissement de la peau, surtout dans les pieds et les mains (neuropathie périphérique)

Les examens peuvent également montrer:

- Des dommages aux cellules tubulaires rénales

Effets indésirables avec fréquence inconnue :

- La douleur de muscle, la rupture du tissu musculaire
- De l'os troubles

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH traités par inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, la classe de médicaments à laquelle la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés appartient :

- Augmentation des lipides dans le sang (hyperlipémie) et une augmentation anormale du taux de glycémie. Votre médecin vous prescrira des tests pour ces changements.
- Apparition de symptômes d'infection dans le cadre du 'syndrome de restauration immunitaire' (voir Mises en garde et précautions).

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. Comment conserver Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés après la date d'expiration figurant sur le flacon et la boîte après {EXP}. La date d'expiration se réfère au dernier jour de ce mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demander au pharmacien comment se débarrasser des médicaments qui ne servent plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg contient

Les ingrédients actifs de la Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg, Comprimé 300 mg de lamivudine et 300 mg de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir)

Les autres substances sont :

Cœur du comprimé La cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, amidon prégélatinisé partiellement, stéarate de magnésium.

Pelliculage: Hypromellose, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc, macrogol/PEG, lécithine (soja).

Comment se présente Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimé et contenu de l'emballage extérieur

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg est un comprimé de couleur blanche à blanc cassé, en forme de gélule, biconvexes, avec "LT" gravée sur une face et de l'autre.

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimé est fourni dans les packs :

Flacon

50 CC container en PEHD blanc contenant 30 comprimés et 3 sachets de gel de silice de 1 gm chacun avec 38 mm en PEHD blanc capuchon CRC non avoir scellé par induction.

Plaquette

3-ply Al-Al plaquettes thermoformées de 10 comprimés, 3 cartes par carton.

Fournisseur et fabricant

Cipla Quality Chemical Industries Limited.
Plot 1-7, 1st Ring Road,
Luzira Industrial Park,
P.O. Box 34871, Kampala, Uganda
Phone : +256-312341100/65
E-mail : info@ciplaqcil.co.ug
Website : www.ciplaqcil.co.ug

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le fournisseur :

Cette notice a été approuvée en juillet 2017.

21076323

Fertilité

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

Les études animales ont montré que la lamivudine n'a eu aucun effet sur la fertilité.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, des vertiges peuvent survenir lors du traitement par Lamivudine/ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés. Les patients doivent être informés d'éviter des tâches potentiellement dangereuses comme conduire des véhicules et utiliser des machines virtuelles s'ils ont cas cliniques pour la SCÉ.

4.8 Effets indésirables

Chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil de, des événements rares d'insuffisance rénale et de tubulopathie rénale proximale (y compris le syndrome de Fanconi) conduisant parfois à des anomalies osseuses (dans de rares cas favorisant la survenue de fractures) ont été signalés. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant la lamivudine Fumarate de ténofovir disoproxil/300 mg/300 mg comprimés (voir rubrique 4.4).

La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil de et de didanosine n'est pas recommandée car elle peut entraîner un risque d'amorti (Effets indésirables voir rubrique 4.5). Rarement, une acidose lactique et une pancréatite, parfois fatales, ont été signalées (voir rubrique 4.4).

L'arrêt du traitement par Lamivudine fumarate de ténofovir disoproxil/ comprimés chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës graves de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par les composants de la lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil et de 300 mg/300 mg comprimés sont énumérés ci-dessous par système d'organes, classe d'organe et par fréquence absolue. Au sein de chaque groupe de fréquence, les are Effets indésirables présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme très fréquent (≥ 1 sur 10), commun (1 sur 100 à 1 sur 10), rare (1 en 1000 à 1 sur 100), rare (1 à 10 000 pour 1 en 1000), très rare (≤1 à 10 000), et «inconnu» (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections sanguines et du système lymphatique :

Peu fréquent	Neutropénie, anémie (parfois sévère), thrombocytopénie
Très rare	Érythroblastopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent	Hypophosphatémie
De rares	Acidose lactique
Fréquence indéterminée	Hypokaliémie

Affections du système nerveux :

Très fréquent	Étourdissements
Fréquent	Maux de tête et insomnie
Très rare	Neuropathie périphérique (paresthésie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent	Cas cliniques pour toux, nasaux
Très rare	Dyspnée

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	Douleurs/crampes abdominales, des flatulences
De rares	Pancréatite, taux élevés d'amylases sériques

Troubles hépatobiliaires :

Peu fréquent	Une élévation transitoire des enzymes hépatiques
De rares	Hépatite
Fréquence indéterminée	Stéatose hépatique

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Fréquent	Eruption, Perte de cheveux ;

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquent	Arthralgie, troubles musculaires
Fréquence indéterminée	Inconnu : rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant comme une douleur osseuse et rarement favorisant l'apparition de fractures), faiblesse musculaire, myopathie, ostéonécrose

Affections du rein et des voies urinaires :

De rares	Insuffisance rénale, tubulopathie rénale proximale (dont le syndrome de Fanconi), augmentation de la créatinine sérique.
Très rare	La nécrose tubulaire aiguë
Fréquence indéterminée	Néphrite (néphrite interstitielle aiguë pour), diabète néphrogénique shocking

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	La fatigue, malaise, fièvre
Très rare	Asthénie
Fréquence indéterminée	Syndrome de reconstitution immunitaire :

Effets indésirables les suivants, mentionnés ci-dessus, peuvent surgir comme la conséquence d'une tubulopathie : rhabdomyolyse, ostéomalacie (comme une douleur osseuse et rarement contribuant à l'apparition de fractures), l'hypokaliémie, une faiblesse musculaire, la myopathie et l'hypophosphatémie. Ces événements ne sont pas considérés comme étant causés par le ténofovir disoproxil en l'absence de tubulopathie rénale proximale.

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

Le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à des anomalies métaboliques telles que l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, une résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

La prophylaxie pré-exposition

Dans deux essais cliniques de prévention du VIH chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes, des femmes transgenres (essai iPrEx) et couples sérodifférents (PartnersPrPE), dans laquelle 2 830 adultes non infectés ont reçu des comprimés association à dose fixe de l'emtricitabine* et le ténofovir disoproxil aucun nouvel effet indésirable n'a été signalé. De ces réactions, se trouvant dans au moins 2 % des sujets, les points suivants ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe de traitement (par rapport à un placebo, tous les procès d'iPrEx-).

Les céphalées (7 % contre 6 %)
La syphilis 6 % contre 5 %, la syphilis secondaire (6 % contre 4 %)
Douleur abdominale (4 % contre 2 %)
Perte de poids (3 % vs 2 %).

Les anomalies suivantes ont été signalées dans ces essais.

	Grade[b]	Essai iPrEx		Essai Partners PrPE	
		TDF/FTC N =1251	Placebo N =1248	TDF/FTC N =1579	Placebo N =1548
Créatinine	1 (1,1-1,3 x LSN)	27 (2 %)	21 (2 %)	18 (1 %)	12 (<1 %)
	2-4 (>1,4 x LSN)	5 (<1 %)	3 (<1 %)	2 (<1 %)	1 (<1 %)
Le phosphore	1 (2,5 - <LLN mg/dl)	81/ (7 %)	110 (9 %)	NR[a]	NR[a]
	2-4 (<2,5 mg/dl)	123 (10 %)	101 (8 %)	140 (9 %)	136 (9 %)
L'ASAT	1 (1,25 - <2,5 x LSN)	175 (14 %)	175 (14 %)	20 (1 %)	25 (2 %)
	2-4 (> 2,6 x LSN)	57 (5 %)	61 (5 %)	10 (<1 %)	4 (<1 %)
ALT	1 (1,25 - <2,5 x LSN)	178 (14 %)	194 (16 %)	21 (1 %)	25 (2 %)
	2-4 (> 2,6 x LSN)	84 (7 %)	82 (7 %)	4 (<1 %)	6 (<1 %)
L'HÉMOGLOBINE	1 (8.5-10 mg/dl)	49 (4 %)	62 (5 %)	56 (4 %)	39 (2 %)
	2-4 (< 8,4 mg/dl)	13 (1 %)	19 (2 %)	28 (2 %)	39 (2 %)
Neutrophiles	1(1000-1300 / mm³)	23 (2 %)	25 (2 %)	208 (13 %)	13 (10 %)
	2-4 (< 750 mm³)	7 (<1 %)	7 (<1 %)	73 (5 %)	56 (3 %)

a. Le phosphore de grade 1 n'a pas déclarés pour l'essai Partners PrPE

b. Le classement est par critères DAIDS

En plus des anomalies de laboratoire décrites ci-dessus, la protéinurie de Grade 1 est survenue chez 6 % des sujets recevant emtricitabine*/ ténofovir disoproxil dans l'essai iPrEx. Grade 2 et 3 de la protéinurie et de la glycosurie est produit dans moins de 1 % des sujets traités à l' emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil * dans l'essai iPrEx et PartnersPrPE procès.

Six sujets du ténofovir-contenant des branches de l'essai Partners PrPE mis fin à la participation à l'étude en raison de l'augmentation de la créatinine sanguine par rapport à l'absence d'interruption dans le groupe placebo. Un objet dans l'emtricitabine*/le ténofovir disoproxil bras de l'essai iPrEx abandonné l'étude en raison d'une augmentation de la créatinine sanguine et une autre en raison de la faible en phosphore.

Changement de la densité minérale osseuse

Dans les essais cliniques du VIH-1 individus sains, une diminution de la DMO a été observée. Dans l'essai iPrEx, une sous-étude de 503 sujets trouvés Variations moyennes du niveau de référence de la DMO allant de -0,4 % à -1,0 % pour l'arthroplastie totale de la hanche, de la colonne vertébrale, du col du fémur, et du trochanter dans l'emtricitabine*/ de fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe placebo, qui est retournée aux données de référence après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, 13 % des sujets recevant l'emtricitabine*/de fumarate de ténofovir disoproxil contre 6 % des sujets recevant le placebo ont perdu au moins 5 % de la DMO de la colonne vertébrale pendant le traitement. Les fractures ont été signalés chez 1,7 % de l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil * groupe comparativement à 1,4 % dans le groupe placebo. Pas de corrélation entre la DMO et de fractures a été noté (voir 5.1 résultats cliniques). L'essai PrPE Partenaires trouvés dans les taux de fracture entre le traitement et le groupe placebo (0,8 % et 0,6 %, respectivement).

La DMO n'a été effectuée au cours de ce procès.

Description de certains particuliers Effets indésirables

La toxicité rénale

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant causer des dommages rénaux, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8). Tubulopathie rénale proximale généralement réglées ou amélioré après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Toutefois, chez certains patients, la baisse de la clairance de la créatinine n'a pas résoudre totalement malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients à risque d'insuffisance rénale sévère (comme les patients avec insuffisance rénale de base les facteurs de risque, l'infection à VIH avancée, ou les patients recevant des médicaments néphrotoxiques concomitants) sont plus à risque de vivre des récupération incomplète de la fonction rénale malgré l' arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables les suivants, mentionnés sous le titre système corporel ci-dessus, peuvent surgir comme la conséquence d'une tubulopathie : rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant comme une douleur osseuse et rarement contribuant à l'apparition de fractures), l'hypokaliémie, une faiblesse musculaire, la myopathie et l'hypophosphatémie. Ces événements ne sont pas considérés comme étant causés par le ténofovir disoproxil en l'absence de tubulopathie rénale proximale.

Interactions avec la didanosine :

La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil du avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition à la didanosine systémique pouvant augmenter le risque d'Effets indésirables liés à la didanosine. (Voir rubrique 4.5) cas rares, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Les paramètres métaboliques

Poids et niveaux de lipides dans le sang et le glucose peut augmenter pendant le traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de réactivation immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Les maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été signalés , les temps d'apparition est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque généralement connus, atteints d'une infection par le VIH avancée ou exposés à long terme à un traitement par association d'antirétroviraux. Sa fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données d'études de sécurité à l'aide de l'association chez les patients de moins de 10 ans ne sont pas disponibles. Dans les études avec l'emtricitabine* en plus des effets indésirables rapportés chez les adultes, les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment chez les patients pédiatriques : l'anémie est fréquente (9,5 %) et de la décoloration de la peau (pigmentation accrue) a été très fréquente (31,8 %).

Effets indésirables les observés chez les sujets ayant reçu un traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil de Lamivudine ou concordaient avec ceux observés au cours des essais cliniques chez les adultes.

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

Chez la personne âgée

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée, donc, il faut être prudent lors du traitement des patients âgés par l'emtricitabine fumarate de ténofovir disoproxil/ Comprimés.

Les patients co-infectés par le VIH ou le VHB/VHC :

Peu de données sur les patients co-infectés par le VIH/VHB ou VIH/VHC indiquent que le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil * chez les patients co-infectés par le VIH/VHB ou VIH/VHC a été similaire à celle observée chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que chez la population générale infectée par le VIH.

Les personnes séronégatives des données limitées indiquent que le profil des effets indésirables de l' emtricitabine et le ténofovir disoproxil * était similaire dans les individus avec et sans l'infection de l'hépatite B/C.

Il est important de signaler les effets indérisables soupçonnés après l'autorisation du médicament. Cela permet de continuer à contrôler le rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable présumé pour le titulaire de l'autorisation de mise, ou, si disponible, via le système national d'information.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (voir rubriques 4.8 et 5.3) et un traitement adapté de soutien niveau devra être mis en oeuvre. Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la médiane du ténofovir clairance par hémodialyse est de 134 ml/min. L'élimination du ténofovir par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée. Puisqu'une quantité négligeable de la lamivudine a été retirée par hémodialyse (4 heures), dialyse péritonéale continue ambulatoire et dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si l'hémodialyse doit fournir un bénéfice clinique en cas de surdosage de la lamivudine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations, code ATC : J05AR12

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

La lamivudine, l'énantiomère négatif du 2'-désoxy-3'-thiacytidine, est un didéoxynucléosidique analogique. Le fumarate de ténofovir disoproxil de est converti in vivo en ténofovir, un nucléotide monophosphate nucléosidique (analogique), analogue de l'adénosine monophosphate.

La lamivudine et le ténofovir sont phosphorylés par les enzymes cellulaires pour ancien respectivement le triphosphate de lamivudine et le diphosphate de ténofovir. Le lamivudine triphosphate et le diphosphate de ténofovir inhibent la transcriptase inverse entièrement du VIH, entraînant la terminaison de la chaîne d'ADN. Les deux composants sont actifs contre le VIH-1 et le VIH-2, de même que contre le virus de l'hépatite B.

Résistance

La mutation K65R est choisie après échec virologique *in vivo* d'un schéma thérapeutique contenant le ténofovir. La mutation est choisie après échec virologique in vivo d'un schéma thérapeutique contenant le ténofovir. La mutation K65R réduit environ le double de la sensibilité au ténofovir et in vitro a été associée à un échec de la réponse aux traitements contenant le ténofovir. Des études chez des patients prétraités ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir contre les souches du VIH-1 avec des analogues de mutations de la thymidine, qui ne sont pas choisies par le ténofovir. Les patients dont les virus du VIH ont exprimé 3 ou plusieurs analogues de mutations à la thymidine qui ont inclus les mutations M41L ou L210W ont présenté une réponse réduite au ténofovir.

Dans de nombreux cas, lorsqu'un régime de traitement contenant de la lamivudine ne (bien que moins souvent, lorsque le régime de traitement contient un inhibiteur de protéase boosté-ritonavir), le M184V seront sélectionnés pour à un stade précoce. La mutation M184V entraîne une résistance de niveau élevé à la lamivudine (>300 fois la sensibilité réduite). Le virus avec une mutation M184V répond moins bien que le virus de type sauvage. Les données in vitro , indiquer que la poursuite de la lamivudine dans un traitement par antirétroviraux, malgré le développement de la mutation M184V, peut causer une activité antirétrovirale résiduelle (certainement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus). La pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'apparition de la mutation M184V ne devrait être envisagée que lorsque l'activité de la meilleure base INTI est significativement compromise.

La résistance croisée conférée par la mutation M184V est limitée dans la classe des antirétroviraux inhibiteurs nucléosidiques. La mutation M184V confère une résistance croisée complète contre l'emtricitabine*. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale sur le VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale contre le virus VIH-1 résistants à la lamivudine porteurs uniquement de la mutation M184V. Les mutants M184V une the diminution de la sensibilité à la didanosine < 4 ; l'importance clinique de ces données est inconnue.

Les résultats cliniques

Lorsque le ténofovir et la lamivudine étaient associés à l'éfavirenz chez des patients naïfs de traitement avec le VIH-1, la proportion de patients (ITT) avec le VIH, charge virale < 50 copies/ml étaient 76,3 % et 67,8 % à 48 et 144 semaines, respectivement.

La prophylaxie pré-exposition

Dans un essai de prévention primaire (essai iPrEX), conçue pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une fois par jour par voie orale à l'emtricitabine ténofovir disoproxil* par rapport au placebo pour la prévention de l'acquisition du VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et femmes parmi les transsexuels ayant tous deux preuve de comportements à risque élevé pour l'infection par le VIH-1, l'utilisation de prophylaxie pré-exposition avec un suivi médian de 1,2 ans a été associée à une réduction du risque de nouvelle infection au VIH dans les deux l'intention de traiter l'analyse (HR : 0,53, 95 % IC 0,36-0,78, p =0,001) et modifié l'intention de traiter l'analyse (HR : 0,56, 95 % IC 0,37-0,85, p <0,001).

Dans l'essai Partners PrPE, menée dans les couples hétérosexuels sérodifférents pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'emtricitabine*/le ténofovir disoproxil par rapport au placebo, dans la prévention de l'acquisition du VIH-1 par le partenaire non infecté, la réduction des risques pour l'emtricitabine*/le ténofovir disoproxil par rapport au placebo a été de 75 % (RR : 0,25, 95 % IC : 0.55-0.87, p =0,005) après 7827 années-personnes de suivi.

Dans un post-hoc étude de contrôle de cas de concentrations plasmatiques du médicament chez environ 10 % des sujets de l'étude, la réduction du risque semble être le plus grand chez les sujets avec plasma détectable le ténofovir. L'efficacité est donc fortement corrélée à l'adhérence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Fumarate de ténofovir disoproxil

Le fumarate de ténofovir disoproxil de est une prodrogue hydrosoluble ester et rapidement transformé en ténofovir in vivo et en formaldéhyde. Le ténofovir subit une transformation intracellulaire en ténofovir ténofovir diphosphate et en monophosphate, le composant actif.

Absorption et Biodisponibilité

Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil de à des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil de est rapidement absorbé et transformé en ténofovir.

La Comparative Biodisponibilité Information orale du ténofovir à partir du fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25 %. L'administration de fumarate de ténofovir disoproxil de avec un repas riche en graisse augmente la Comparative Biodisponibilité Information orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40 % et de la Cmax d'environ 14 %. Cependant, l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil de avec un repas léger n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du ténofovir.

Après une unique dose de l'administration d'un comprimé de la lamivudine et de fumarate de disoproxil de ténofovir comprimés 300 mg/300 mg, chez des volontaires sains, la valeur de la Cmax moyenne (± ÉT) du ténofovir a été de 323 ng/ml (±97) et la valeur correspondante de l'ASC a été de 3233 ng.h/ml (±825). La valeur du Tmax moyen (± ÉT) du ténofovir a été de 2,49 (± 0,75) heures.

La distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre était estimé à environ 800 ml/kg. *In vitro*, la liaison aux protéines du plasma au ténofovir ou aux protéines sériques a été moins de 0,7 et 7,2 % respectivement, les concentrations du ténofovir allant de 0,01 à 25 µg/ml.

Elimination

Le ténofovir est principalement excrété par les reins, par filtration et un système de transport tubulaire actif avec environ 70 à 80 % de la dose excrétée sous forme inchangée dans l'urine suite à une administration intraveineuse. La clairance totale une enquête a été 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimé à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/minute), ce qui est supérieur à la filtration glomérulaire . Cela indique que la sécrétion tubulaire active constitue une partie importante de l'élimination du ténofovir.

Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Les études ont établi que la voie de la sécrétion tubulaire active du ténofovir ménage à un afflux dans les cellules tubulaires proximales par le biais des transporteurs d'anions organiques de l'hOAT (transporteurs) 1 et 3 et l'efflux de l'ONU dans l'urine par le biais de la protéine 4 résistante à de multiples médicaments (MRP 4). Les études in vitro ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir sont des substrats pour les enzymes du CYP450.

L'âge, le sexe et l'origine ethnique

Les données limitée sur les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet notoire en relation avec le sexe. De fumarate de ténofovir disoproxil exposition obtenue chez les patients adolescents recevant des doses orales quotidiennes de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg a été similaire à l'exposition obtenue dans des adultes recevant des doses uniquotidiennes de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg. Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée avec le ténofovir DF 300mg chez les enfants de < 12 ans et chez les personnes âgées (plus de 65 ans). Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées de manière particulière dans différents groupes ethniques.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après une administration d'une unique dose de fumarate de ténofovir disoproxil de 300 mg à 40 patients non infectés ni par le VIH ni le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définie en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr) initiale (fonction rénale normale lorsque la ClCr > 80 ml/min ; légère avec la ClCr = 50-79 ml/min ; modérée avec la ClCr = 30 à 49 ml/min et sévère avec la ClCr = 10-29 ml/min). Par rapport aux patients avec une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (CV) le trafic a augmenté 2 185 (12 %) ng.h/ml chez les sujets avec la ClCr > 80 ml/min à respectivement 3 064 (30 %) ng.h/ml, 6 009 (42 %) ng.h/ml et 15985 (45 %) ng.h/ml chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée et sévère Les recommandations posologiques pour les patients insuffisants rénaux, avec l'augmentation de l'intervalle d'administration, peuvent entraîner des concentrations plasmatiques maximales plus élevés et des niveaux de Cmin plus bas que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques de celles-ci sont inconnues.

Chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, les concentrations en ténofovir de façon substantielle entre les séances de dialyse sur 48 heures, atteignant une Cmax moyenne de 1032 ng/ml et une ASC0-48h moyenne de 42857 ng·h/ml. Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations nationales du ténofovir disoproxil 300 mg chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min ou chez les patients qui sont déjà en IRT et nécessitent une dialyse (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du ténofovir disoproxil dans les patients hémodialysés ayant une clairance de la créatinine < 10 ml/min et chez les patients atteints d'IRT géré par péritonéale ou d'autres formes de dialyse n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Une unique dose de fumarate de ténofovir a été administrée à des patient ni infectés par le VIH, ni le VHB à différents degrés d'insuffisance hépatique définie selon la classification Child-Pugh-Turcotte (CPT). Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir n'ont pas été considérablement modifie chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique ne suggérant que aucun ajustement de la dose chez ces sujets. Les valeurs de la Cmax moyenne (%CV) et l'ASC$_{\infty}$ ont été respectivement

De 223 (34,8 %) et 2 050 ng/ml (50,8 %) ng.h/ml, chez des sujets normaux par rapport à 289(46,0 %) ng/ml et 231 (43,5 %) ng.h/ml chez des sujets avec une insuffisance rénale modéré et 305 (24,8 %) et 2 740 ng/ml (44 %) ng.h/ml chez des sujets avec une insuffisance rénale sévère.

Pharmacocinétique intracellulaire

Le ténofovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) activées et de 50 heures dans les CMSP non activées.

Lamivudine

La lamivudine est rapidement absorbée après une administration orale. La Comparative Biodisponibilité Information est entre 80 et 85 %.

Absorption et Biodisponibilité

Suite à une unique dose de l'administration d'un comprimé de la lamivudine et de fumarate de disoproxil de ténofovir comprimés 300 mg/300 mg chez des volontaires sains, la valeur de la Cmax moyenne (± ÉT) de la Cmax de la lamivudine a été de 2277 (±505) ng/ml et la valeur correspondante de l'ASC a été de 12966 ng.h/ml (±2642). La valeur du Tmax moyen (± ÉT) du lamivudine a été de 2,54 (± 0,63) heures.

La co-administration de la lamivudine avec de la nourriture provoque un retard de tmax et un abaissement de la Cmax (diminution de 47 %). Cependant, la portée (basée sur l'ASC) de la lamivudine absorbée n'est pas influencée.

La distribution

Les études de la lamivudine intraveineuse ont montré que le volume moyen apparent de la distribution est de 1,3 l/kg.

La lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de la dose thérapeutique et une affiche limitée de liaison aux protéines plasmatiques et de l'albumine (<36 % albumine sérique *in vitro*).

Métabolisme

Le métabolisme de la lamivudine est une voie mineure d'élimination. La lamivudine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins. La probabilité d'interactions médicamenteuses métaboliques avec la lamivudine est faible étant donné la petite étendue du métabolisme hépatique (5-10 %) et la faible liaison des protéines plasmatiques.

Elimination

La demi-vie d'élimination observée de la lamivudine est composé entre 5 à 7 heures.

La demi-vie intracellulaire du triphosphate de la lamivudine a été à enquête 22 heures.

La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une clairance rénale essentiellement (> 70 %), dont une sécrétion tubulaire par le système de transport cationique organique.

Populations particulières

Insuffisance rénale : Des études chez des patients avec une insuffisance rénale que the l'élimination de la lamivudine est affectée par un dysfonctionnement rénal. La réduction de la dose est recommandée pour les patients avec une clairance de la créatinine de < 50 ml/ min (voir rubrique 4.2)

Insuffisance hépatique

Pas d'importantes altérations de la pharmacocinétique de la lamivudine et le ténofovir disoproxil a été observée chez les sujets avec des degrés variables d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). Les propriétés pharmacocinétiques du ténofovir n'ont pas été altérées de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant que qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du fumarate de ténofovir disoproxil de chez ces sujets.

5.3 Données de sécurité précliniques

Ténofovir :

Des études précliniques chez le rat, le chien et le singe ont révélé des effets sur les organes cibles dans le tractus gastro-intestinal, les reins, les os et une diminution de la concentration de phosphate sérique. Une toxicité osseuse a été diagnostiquée comme une ostéomalacie (singe) et une réduction de la densité minérale osseuse (rat et chien). Les résultats des études chez le rat et le singe indiquent qu'il y a eu une diminution, reliée à la substance, de l'absorption intestinale du phosphore avec une réduction secondaire potentielle de la densité minérale osseuse. Toutefois, aucune conclusion ne peut être donnée sur le(s) mécanisme(s) sous-jacent(s) à des toxicités

Des études sur la reproduction ont été menées chez le rat et le lapin. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres d'accouplement ou de fécondité, ni sur aucun des paramètres relatifs à la grossesse et au fœtus. Aucune altération macroscopique foetale des tissus mous ou squelettiques n'a été observée. Le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance lors d'études de toxicité péri- et postnatales.

Des études de génotoxicité ont montré que le fumarate de ténofovir disoproxil a été négatif lors du test du micronoyau *in vivo* de moelle osseuse de souris, mais un résultat positif a été obtenu pour l'induction de mutations dans le test de la lignée cellulaire de lymphome de souris L5178Y *in vitro*, en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil de a été positif lors du test d'Ames (souche TA 1535) dans deux des trois études, une fois en présence du mélange S9 (6,2 à 6,8 fois l'augmentation) et une fois sans mélange S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil de était aussi faiblement positif lors d'un test de synthèse d'ADN *in vivo imprévu / in vitro* dans les hépatocytes primaires du rat.

Le fumarate de ténofovir disoproxil de n'a montré aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité à long terme par voie orale chez le rat. Une étude orale de carcinogénicité à long terme chez la souris a montré une faible incidence de tumeurs duodénales, considérées comme certainement liées aux concentrations locales du fumarate de ténofovir disoproxil dans le tractus gastro-intestinal à une dose de 600 mg/kg/ jour. Bien que le mécanisme de formation des tumeurs soit incertain, ces résultats sont peu susceptibles de présenter un intérêt pour l'homme.

Lamivudine

L'administration de la lamivudine lors d'études sur la toxicité chez l'animal à des doses plus élevées n'a pas associée à une toxicité organique majeure.

La lamivudine n'a pas été mutagènes lors des tests bactériens, mais a démontré une activité lors d'un essai cytogénétique *in vitro* et du test du lymphome de souris. La lamivudine n'a pas été génotoxique in vitro à des doses qui ont donné des concentrations plasmatiques des d'environ 40 à 50 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques cliniques anticipées. Étant donné que l'activité mutagène *in vitro* de la lamivudine ne peut pas être confirmée lors des essais *in vivo*, il en est conclu que la lamivudine ne doit pas représenter un danger génotoxique pour les patients sous traitement.

Les résultats des études de cancérogénicité à long terme chez le rat et la souris n'ont pas révélé de potentiel cancérogène pour les humains pertinents.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Coeur du comprimé

La cellulose microcristalline, croscarmellose sodique
amidon prégélatinisé partiellement
stéarate de magnésium,

Pelliculage :

Hypromellose
Alcool polyvinylique Dioxyde de titane
Talc
Macrogol/PEG lécithine (soja)

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

50 CC container en PEHD blanc contenant 30 comprimés et 3 sachets de gel de silice de 1 gm chacun avec 38 mm en PEHD blanc capuchon CRC non avoir scellé par induction.

Plaquette

3-ply Al-Al plaquettes thermoformées de 10 comprimés, 3 cartes par carton.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Fournisseur et fabricant

Cipla Quality Chemical Industries Limited.
Plot 1-7, 1st Ring Road,
Luzira Industrial Park,
P.O. Box 34871, Kampala, Uganda
Phone : +256-312341100/65
E-mail : info@ciplaqcil.co.ug

Website : www.ciplaqcil.co.ug**8. Numéro de référence de l'OMS (PROGRAMME DE PRÉQUALIFICATION)**

HA666

9. DATE DE LA PREMIÈRE QUALIFICATION

21 Décembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.

Juillet 2017

21076323