**Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés**

**FAITS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

| POM | Schedule: S2 | NS2 | PP |
|---|---|---|---|

Médicament uniquement sur ordonnance- Liste I

**Ces faits saillants ne comprennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE ET DE FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL de manière sûre et efficace. Voir les renseignements thérapeutiques complets de COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE ET DE FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL.**

**COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE et DE FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL, pour une utilisation par voie orale**

**Approbation initiale des États-Unis : 2004**

**MISES EN GARDE : EXACERBATION AIGUE POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B et RISQUE DE RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS LORS DE L'UTILISATION DES COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE ET DE FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL POUR LA PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION (PrEP) AU VIH-1 EN CAS D'INFECTION PRÉCOCE PAR LE VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉ**

***Voir les renseignements thérapeutiques complets pour une mise en garde encadrée complète.***

- **Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (VHB) ont été rapportées chez des individus infectés par le VHB qui ont arrêté de prendre emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique doit être surveillée de près chez les personnes qui arrêtent de prendre emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil. Le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. (5.1)**
- **Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 doit uniquement être prescrit aux individus dont le VIH est confirmé comme étant négatif, immédiatement avant l'utilisation initiale et au moins chaque 3 mois pendant l'utilisation. Des variants du VIH-1 résistants aux médicaments ont été identifiés avec l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour une PrEP au VIH-1 suivant une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Ne pas initier l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 si des signes ou des symptômes d'une infection aiguë par le VIH-1 sont présents, à moins que le statut de l'infection soit confirmé comme négatif. (5.2)**

**----INDICATIONS ET UTILISATIONS----**

Traitement du VIH-1 (1.1)

Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont une combinaison de deux médicaments, l'emtricitabine (FTC) et le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), tous deux inhibiteurs nucléosidiques analogues de la transcriptase inverse du VIH-1, et est indiqué :

- en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg.

PrEP au VIH-1 (1.2) :

- Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont indiqués chez les adultes et les adolescents à risque pesant au moins 35 kg pour la prophylaxie préexposition (PrEP) afin de réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1 lors d'un rapport sexuel. Les personnes doivent avoir un résultat de test de dépistage du VIH-1 négatif immédiatement avant de commencer à prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1.

**----POSOLOGIE ET ADMINISTRATION----**

- Tests : Il faut effectuer un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B avant ou lors de l'initiation du traitement par les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Avant l'initiation ou pendant l'utilisation des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, selon un schéma clinique approprié, il faut évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le taux de glucose dans l'urine et les protéines dans l'urine chez tous les patients. Il faut également évaluer le phosphore sérique chez les personnes présentant une maladie rénale chronique. (2.1)
- Dépistage du VIH-1 : Il faut soumettre toutes les personnes à un test de dépistage de l'infection par le VIH-1 immédiatement avant l'initiation des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 et au moins tous les 3 mois pendant la prise des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, ainsi que lors du diagnostic de toute autre infection sexuellement transmissible (IST). (2.2)

Traitement de l'infection par le VIH-1

- Posologie recommandée chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 35 kg : Un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (contenant 200 mg de FTC et 300 mg de TDF) une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture. (2.3)
- Posologie recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg : Un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil à faible dose (100 mg/150 mg, 133 mg/200 mg ou 167 mg/250 mg en fonction du poids corporel) une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture. (2.4)
- Posologie recommandée chez les patients adultes infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale :
  - o Clairance de la créatinine (ClCr) de 30 à 49 ml/min : 1 comprimé toutes les 48 heures. (2.6)
  - o ClCr en dessous de 30 ml/min ou hémodialyse : Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés. (2.6)

Prophylaxie préexposition au VIH-1 (PrEP)

- Posologie recommandée chez les adultes et les adolescents non infectés par le VIH-1 pesant au moins 35 kg : Un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (contenant 200 mg de FTC et 300 mg de TDF) une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture. (2.5)
- Posologie recommandée chez les individus non infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale : emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandé chez les individus non infectés par le VIH si la ClCr est inférieure à 60 ml/min. (2.6)

**----FORMES ET CONCENTRATIONS POSOLOGIQUES----**

Comprimés : 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, respectivement. (3)

**----CONTRE-INDICATIONS----**

Il est contre-indiqué d'utiliser les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 chez les personnes dont le statut VIH-1 est inconnu ou positif. (4)

**----MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS----**

- Prise en charge exhaustive pour réduire le risque de contracter le VIH-1 lorsque les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont utilisés pour la PrEP au VIH-1 : Utiliser dans le cadre d'une stratégie de prévention complète comprenant d'autres mesures de prévention; respecter strictement le schéma posologique. (5.2)
- Prise en charge pour réduire le risque de contracter une résistance aux médicaments contre le VIH-1 lorsque les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont utilisés pour la PrEP au VIH-1 : se référer aux renseignements thérapeutiques complets pour plus de détails. (5.2)
- Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale : Peut comprendre une insuffisance rénale aiguë et le syndrome de Fanconi. Éviter d'administrer l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil lors de l'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques. (5.3)
- Syndrome de reconstitution immunitaire pendant le traitement de l'infection par le VIH-1 : Peut nécessiter une évaluation et un traitement ultérieur. (5.4)
- Diminution de la densité minérale osseuse (DMO) : Envisager l'évaluation de la DMO chez les personnes présentant des antécédents de fracture pathologique ou d'autres facteurs pour un risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. (5.5)
- Acidose lactique / hépatomégalie grave avec stéatose : Il faut arrêter le traitement par comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil chez les personnes qui développent des symptômes ou présentent des résultats de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée. (5.6)

**----EFFETS INDÉSIRABLES----**

- Chez les patients infectés par le VIH-1, les effets indésirables les plus fréquents (incidence supérieure ou égale à 10%) sont la diarrhée, les nausées, la fatigue, les maux de tête, les étourdissements, la dépression, l'insomnie, les rêves anormaux et les éruptions cutanées. (6.1)
- Chez les adultes non infectés par le VIH-1 dans les études de PrEP, les effets indésirables qui ont été rapportés par plus de 2% des participants sous emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, et plus fréquemment que par les participants sous placebo, étaient les maux de tête, les douleurs abdominales et les diminutions de poids. (6.1)

**Pour déclarer des EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, contactez Hetero Labs Limited au 1-866-495-1995 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou rendez-vous sur www.fda.gov/medwatch**

**----INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES----**

- Le fumarate de ténofovir disoproxil augmente les concentrations de didanosine. Une réduction de la dose et une surveillance étroite pour déceler les signes d'une toxicité liée à la didanosine sont recommandées. (7.2)
- La co-administration diminue les concentrations d'atazanavir. En cas de co-administration avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, l'atazanavir doit être administrée avec du ritonavir. (7.2)
- La co-administration d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil avec certains inhibiteurs de la protéase du VIH-1 ou certains médicaments pour traiter le VHC augmente les concentrations de ténofovir. Surveiller pour une preuve de toxicité liée au ténofovir. (7.2)
- Voir les renseignements thérapeutiques complets avant et pendant le traitement pour connaître les interactions médicamenteuses éventuelles. (7.2)

**----UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES----**

Allaitement : Les mères infectées par le VIH-1, ou soupçonnées d'avoir contracter une infection par le VIH-1, devraient être informées de ne pas allaiter en raison du risque de transmission du VIH. (8.2)

**Voir 17 pour les RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS et le Guide de Médication.**

**Révisé : 07/2024**

**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS : CONTENU***


**MISES EN GARDE : EXACERBATION AIGUE POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B et RISQUE DE RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS LORS DE L'UTILISATION DES COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE ET DE FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL POUR LA PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION (PrEP) EN CAS D'INFECTION PRÉCOCE PAR LE VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉ**

**1 INDICATIONS ET UTILISATIONS**
1.1 Traitement de l'Infection par le VIH-1
1.2 Prophylaxie préexposition au VIH-1 (PrEP)

**2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**
2.1 Tests avant l'initiation de Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la PrEP au VIH-1
2.2 Dépistage du VIH-1 pour les personnes recevant Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil pour la PrEP au VIH-1
2.3 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 35 kg
2.4 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et pouvant avaler un comprimé
2.5 Posologie recommandée pour la PrEP au VIH-1 chez les adultes et les adolescents pesant au moins 35 kg
2.6 Ajustement posologie chez les personnes présentant une insuffisance rénale

**3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS**

**4 CONTRE-INDICATIONS**

**5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**
5.1 Exacerbations aiguës et graves de l'hépatite B chez les personnes ayant une infection par le VHB
5.2 Prise en charge exhaustive pour réduire le risque de contracter des infections sexuellement transmissibles, notamment le VIH-1, et de développer une résistance au VIH-1 lorsque Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil est utilisé pour la PrEP au VIH-1
5.3 Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale
5.4 Syndrome de reconstitution immunitaire
5.5 Perte osseuse et anomalies de minéralisation
5.6 Acidose lactique / hépatomégalie sévère avec stéatose
5.7 Risque d'effets indésirables en raison d'interactions médicamenteuses

**6 EFFETS INDÉSIRABLES**
6.1 Expérience des essais cliniques
6.2 Expérience post-commercialisation

**7 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES**
7.1 Médicaments affectant la fonction rénale
7.2 Interactions établies et significatives

**8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES**
8.1 Grossesse
8.2 Allaitement
8.4 Utilisation pédiatrique
8.5 Utilisation gériatrique
8.6 Insuffisance rénale

**10 SURDOSAGE**

**11 DESCRIPTION**

**12 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES**
12.1 Mécanisme d'action
12.3 Pharmacocinétique
12.4 Microbiologie

**13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**
13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité
13.2 Pharmacologie et / ou toxicologie animale

**14 ÉTUDES CLINIQUES**
14.1 Aperçu des essais cliniques
14.2 Résultats des essais cliniques pour le traitement du VIH-1 : Étude 934
14.3 Résultats de l'essai clinique pour la PrEP au VIH-1 : iPrEx
14.4 Résultats des essais cliniques pour la PrEP au VIH-1 : Partners PrEP

**16 FOURNITURE / CONSERVATION ET MANIPULATION**

**17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS**


*Les rubriques ou sous-rubriques omises des renseignements thérapeutiques complets ne sont pas listées.

**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS**

**MISES EN GARDE : EXACERBATION AIGUE POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B et RISQUE DE RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS LORS DE L'UTILISATION DES COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE ET DE FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL POUR LA PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION (PrEP) AU VIH-1 EN CAS D'INFECTION PRÉCOCE PAR LE VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉ**

**Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (VHB) ont été rapportées chez des individus infectés par le VHB qui ont arrêté de prendre emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique doit être surveillée étroitement avec un suivi clinique et de laboratoire effectué pendant au moins plusieurs mois chez les personnes qui sont infectées par le VHB et l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil doit être interrompue. Le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer [*voir Mises en Garde et Précautions (5.1)*].**

**Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 doit uniquement être prescrit aux individus dont le VIH est confirmé comme étant négatif, immédiatement avant l'utilisation initiale et au moins chaque 3 mois pendant l'utilisation. Des variants du VIH-1 résistants aux médicaments ont été identifiés avec l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour une PrEP au VIH-1 suivant une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Ne pas initier l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour une PrEP au VIH si des signes ou des symptômes d'une infection aiguë par le VIH-1 sont présents à moins que le statut de l'infection soit confirmé comme négatif [*Voir Mises en garde et précautions* (5.2)].**

## 1 INDICATIONS ET UTILISATIONS

### 1.1 Traitement de l'infection par le VIH-1

Le comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil est indiqué en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 17 kg [*voir Études cliniques (14)*].

### 1.2 Prophylaxie préexposition au VIH-1 (PrEP)

Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont indiqués chez les adultes et les adolescents à risque pesant au moins 35 kg pour la prophylaxie préexposition (PrEP) afin de réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1 lors d'un rapport sexuel. Les personnes doivent avoir un résultat de test de dépistage du VIH-1 négatif immédiatement avant d'initier les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP da VIH-1 *[voir Posologie et Administration (2.2), Mises en garde et précautions (5.2)]*.

## 2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 2.1 Tests avant l'initiation de Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la PrEP au VIH-1

Il faut soumettre les patients à un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B avant ou lors de l'initiation des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Mises en garde et Précautions (5.1)]*.

Avant l'initiation ou pendant l'utilisation des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, selon un schéma clinique approprié, il faut évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le taux de glucose dans l'urine et les protéines dans l'urine chez tous les patients. Il faut également évaluer le phosphore sérique chez les personnes présentant une maladie rénale chronique *[voir Mises en garde et Précautions (5.3)]*.

### 2.2 Dépistage du VIH-1 pour les personnes recevant Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil pour la PrEP au VIH-1

Il faut soumettre toutes les personnes à un test de dépistage de l'infection par le VIH-1 immédiatement avant l'initiation des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 et au moins tous les 3 mois pendant la prise des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, ainsi que lors du diagnostic de toute autre infection sexuellement transmissible (IST) [*voir Indications et utilisations (1.2), Contre-indications (4) et Mises en garde et précautions (5.2)*].

Si des expositions récentes (<1 mois) au VIH-1 sont suspectées ou si des symptômes cliniques correspondant à une infection par le VIH-1 sont présents, il faut utiliser un test autorisé ou approuvé par la FDA comme aide dans le diagnostic de l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1 [*voir Mises en garde et Précautions (5.2), Utilisation dans les populations particulières (8.4) et Études cliniques (14.3 et 14.4)*].

### 2.3 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 35 kg

Le comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil est un produit de combinaison de deux médicaments à dose fixe contenant de l'emtricitabine (FTC) et du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). La posologie recommandée de comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil et d'emtricitabine chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 35 kg est d'un comprimé (contenant 200 mg de FTC et 300 mg de TDF) pris une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*].

### 2.4 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et pouvant avaler un comprimé

La posologie orale recommandée d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés pour les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et pouvant avaler un comprimé est présentée dans le tableau 1. Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec ou sans nourriture. Le poids doit être surveillé périodiquement et la dose d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ajustée en conséquence.

**Tableau 1 Posologie pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant 17 kg à moins de 35 kg**

| Poids corporel (kg) | Posologie de Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil (FTC/TDF) |
|---|---|
| 17 à moins de 22 | Un comprimé de 100 mg / 150 mg une fois par jour |
| 22 à moins de 28 | Un comprimé de 133 mg / 200 mg une fois par jour |
| 28 à moins de 35 | Un comprimé de 167 mg / 250 mg une fois par jour |

### 2.5 Posologie recommandée pour la PrEP au VIH-1 chez les adultes et les adolescents pesant au moins 35 kg

La posologie de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 est d'un comprimé (contenant 200 mg de FTC et 300 mg de TDF) une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture chez les adultes et les adolescents non infectés par le VIH-1 pesant au moins 35 kg [*voir Pharmacologique clinique (12.3)*].

### 2.6 Ajustement posologique chez les personnes présentant une insuffisance rénale

*Traitement de l'infection par le VIH-1*

Le tableau 2 présente l'ajustement de l'intervalle posologique pour les patients présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). La sécurité et l'efficacité des recommandations concernant l'ajustement de l'intervalle posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la (créatinine entre 30 et 49 ml/min) n'ont pas été cliniquement évaluée ; par conséquent la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être surveillées de près chez ces patients [*voir Mises en garde et précautions (5.3)*].

Aucune donnée n'est disponible pour effectuer des recommandations posologiques chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

**Tableau 2 Ajustement de l'intervalle posologique pour les patients adultes infectés par le VIH-1 avec une clairance de la créatinine modifiée**

| | Clairance de la créatinine (ml/min)[a] | | |
|---|---|---|---|
| | ≥50 | 30 à 49 | <30 (y compris les patients ayant besoin d'une hémodialyse) |
| **Intervalle posologique recommandé** | Toutes les 24 heures | Toutes les 48 heures | Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés. |

Calculé en utilisant un poids corporel idéal (mince)

*PrEP au VIH-1*

Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés pour la PrEP au VIH-1 chez les individus non infectés par le VIH-1 ayant une clairance estimée de la créatinine inférieure à 60 ml/min [*voir Mises en garde et précautions (5.3)*].

Si une diminution de la clairance estimée de la créatinine est observée chez les individus non infectés lors de l'utilisation de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1, il faut évaluer les causes potentielles et réévaluer les risques et les avantages potentiels d'une utilisation continue [*Voir Mises en garde et Précautions* (5.3)].

## 3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil est disponible sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (ce qui est équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsule, portant l'inscription « H » d'un côté et « 124 » de l'autre.

## 4 CONTRE-INDICATIONS

Il est contre-indiqué d'utiliser les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 chez les personnes dont le statut VIH-1 est inconnu ou positif [*voir Mises en garde et précautions (5.2)*].

## 5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### 5.1 Exacerbations aiguës et graves de l'hépatite B chez les personnes ayant une infection par le VHB

Tout le monde doit être soumis à un test de dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) chronique avant ou lors de l'initiation des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Posologie et administration (2.1)]*.

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (p.ex. décompensation hépatique et insuffisance hépatique) ont été rapportées chez des personnes infectées par le VHB qui ont arrêté l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Les personnes infectées par le VHB qui interrompent le traitement par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil devraient être suivis de près avec un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer, en particulier chez les personnes présentant une maladie hépatique avancée ou une cirrhose, puisque l'exacerbation post-traitement de l'hépatite peut entraîner une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. Les personnes non infectées par le VHB devraient être vaccinées.

### 5.2 Prise en charge exhaustive pour réduire le risque de contracter des infections sexuellement transmissibles, notamment le VIH-1, et de développer une résistance au VIH-1 lorsque Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil est utilisé pour la PrEP au VIH-1

Il convient d'utiliser l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 dans le cadre d'une stratégie de prévention globale qui comprend d'autres mesures de prévention, notamment l'adhérence à l'administration quotidienne et à des pratiques sexuelles plus sûres, incluant des préservatifs, pour réduire le risque d'infections sexuellement transmissibles (IST). Le délai nécessaire entre l'initiation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 et la protection maximale contre l'infection maximale est inconnu.

Le risque de contracter le VIH-1 comprend des facteurs comportementaux, biologiques ou épidémiologiques, notamment, sans s'y limiter, des rapports sexuels sans préservatifs, des IST passées ou actuelles, un risque auto-identifié de contracter le VIH, avoir des partenaires sexuels dont le statut virémique au VIH-1 est inconnu, ou une activité sexuelle dans une zone ou un réseau de haute prévalence.

Il faut conseiller les personnes sur l'utilisation d'autres mesures de prévention (p.ex. utilisation systématique et correcte de préservatif, connaissance du statut VIH-1 du ou des partenaires, notamment le statut de la suppression virale, tests réguliers pour les IST qui peuvent faciliter la transmission du VIH-1). Informer les individus non infectés sur les efforts pour réduire les comportements sexuels à risque.

Il convient d'utiliser l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour réduire le risque de contracter le VIH-1 uniquement chez les individus confirmés comme étant séronégatifs. Des substitutions de résistance au VIH-1 peuvent survenir chez les personnes ayant une infection par le VIH-1 non détectée qui ne prennent que emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, car l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil seuls ne constituent pas un schéma complet pour le traitement du VIH-1 [*voir Microbiologie (12.4)*] ; par conséquent, il convient de veiller à minimiser le risque d'initiation ou de poursuite du traitement par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil avant de confirmer qu'une personne est séronégative.

- Certains tests pour le VIH-1 ne détectent que les anticorps anti-VIH et peuvent ne pas identifier le VIH-1 pendant le stade aigu de l'infection. Avant d'initier emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1, demandez aux personnes séronégatives s'ils ont eu une exposition potentielle récente (au cours du dernier mois) (p.ex. rapport sexuel sans préservatif ou rupture de préservatif lors d'un rapport sexuel avec un partenaire dont le statut VIH-1 est inconnue ou le statut virémique est inconnue, ou une IST récente), et évaluer la personne pour des signes et des symptômes actuels ou récents correspondant à une infection aiguë par le VIH-1 (p. ex. fièvre, fatigue, myalgie, éruption cutanée).
- Si des expositions récentes (<1 mois) au VIH-1 sont suspectées ou si des symptômes cliniques correspondant à une infection par le VIH-1 sont présents, il faut utiliser un test autorisé ou approuvé par la FDA comme aide dans le diagnostic de l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

  Lors de l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1, les tests du VIH-1 doivent être répétées au moins tous les 3 mois, ainsi que lors du diagnostic de n'importe quelle IST.
- Si un test de dépistage du VIH-1 indique une infection possible par le VIH-1, ou si des symptômes cohérents à une infection aiguë par le VIH-1 se développent à la suite d'une exposition potentielle, convertir le schéma de la PrEP au VIH-1 à un schéma thérapeutique contre le VIH jusqu'à ce que le statut négatif à l'infection soit confirmé en utilisant un test autorisé ou approuvé par la FDA comme aide dans le diagnostic de l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

Conseiller les individus non infectés par le VIH-1 de respecter strictement le schéma posologique uniquotidien recommandé pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil. L'efficacité de l'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil dans la réduction du risque de contracter le VIH-1 est fortement corrélée à l'adhérence, telle que démontré par les niveaux mesurables du médicament dans des essais cliniques de l'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1. Certaines personnes, telles que les adolescents, peuvent bénéficier de visites et de conseils plus fréquents pour soutenir l'adhérence *[voir Utilisations dans les populations particulières (8.4), Microbiologie (12.4) et Études cliniques (14.3 et 14.4)]*.

### 5.3 Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le foie. Une insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été rapportés avec l'utilisation de TDF, un composant de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Effets Indésirables (6.2)]*.

Avant l'initiation ou pendant l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, selon un schéma clinique approprié, il faut évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le taux de glucose dans l'urine et les protéines dans l'urine chez tous les patients. Il faut également évaluer le phosphore sérique chez les personnes présentant une maladie rénale chronique.

L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil doivent être évités avec l'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique (p.ex., des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses élevées ou doses multiples (AINS)) [*Voir Interactions médicamenteuses (7.1)*]. Des cas d'insuffisance rénale aiguë après l'initiation d'une - dose élevée ou de doses multiples d'AINS ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH présentant des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal et qui semblaient stables avec le TDF. Certains patients ont nécessité une hospitalisation et une thérapie de remplacement rénal. Des alternatives aux AINS devraient être envisagées, si nécessaire, chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal.

Une douleur osseuse persistante ou aggravée, une douleur dans les extrémités, des fractures, et / ou une douleur ou une faiblesse musculaire peuvent être des manifestations d'une tubulopathie rénale proximale et devraient inciter à évaluer la fonction rénale des personnes à risque de dysfonctionnement rénal.

*Traitement de l'infection par le VIH-1*

L'ajustement de l'intervalle posologique d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ainsi que la surveillance étroite de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est estimée entre 30 et 49 ml/min [*voir Posologie et Administration (2.6)*]. Aucune donnée sur la sécurité ou l'efficacité n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale qui ont reçu emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en utilisant ces directives posologiques et donc, par conséquent, le bénéfice potentiel du traitement par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil doit être évalué contre le risque potentiel de toxicité rénale. L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients ayant une clairance estimée de la clairance inférieure à 30 ml/min ou chez les patients nécessitant une hémodialyse.

*PrEP au VIH-1*

L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 ne sont pas recommandés chez les individus non infectés ayant une clairance estimée de la créatinine inférieure à 60 ml/min. Si une diminution de la clairance estimée de la créatinine est observée lors de l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1, il faut évaluer les causes potentielles et réévaluer les risques et les avantages potentiels d'une utilisation continue [*voir Mises en garde et Administration* (2.6)].

### 5.4 Syndrome de reconstitution immunitaire

Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients infectés par le VIH-1 traités par un traitement antirétroviral combiné, notamment l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients infectés par le VIH-1 dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que l'infection *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP], ou la tuberculose), qui peut nécessiter une évaluation et un traitement.

Des troubles auto-immuns (telles que la maladie de Graves, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré, et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

### 5.5 Perte osseuse et anomalies de minéralisation

*Densité minérale osseuse*

Dans les essais cliniques portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et un essai clinique portant sur des individus non infectés par le VIH-1, le TDF (un composant de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) a été associé à des diminutions légèrement plus importantes de la densité minérale osseuse (DMO) et à une augmentation des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux, ce qui suggère une augmentation du renouvellement osseux par rapport aux comparateurs [*voir Effets indésirables (6.1)*]. Les taux sériques de l'hormone parathyroïdienne et de 1,25 vitamine D étaient également plus élevés chez les sujets recevant du TDF.

Des essais cliniques évaluant le TDF chez des sujets pédiatriques et adolescents ont été réalisés. Dans des circonstances normales, la DMO augmente rapidement chez les patients pédiatriques. Chez les sujets âgés de 2 ans à moins de 18 ans infectés par le VIH-1, les effets osseux étaient similaires à ceux observés chez les sujets adultes et suggèrent une augmentation du renouvellement osseux. Le gain corporel total en DMO était inférieur chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 traités par TDF comparativement aux groupes témoins. Des tendances similaires ont été observées chez les sujets adolescents de 12 ans et de moins de 18 ans traités pour l'hépatite B chronique. Dans tous les essais pédiatriques, la croissance squelettique (hauteur) semblait ne pas être affectée.

Les effets des changements associés au TDF dans la DMO et les marqueurs biochimiques sur la santé osseuse à long terme et le future risque de fracture sont inconnus. Une évaluation de la DMO doit être envisagée pour les patients adultes et pédiatriques qui ont des antécédents de fracture osseuse pathologique ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. Bien que l'effet de la supplémentation en calcium et en vitamine D n'ait pas été étudié, une telle supplémentation peut être bénéfique. Si des anomalies osseuses sont suspectées, une consultation appropriée devrait être obtenue.

*Anomalies de minéralisation*

Des cas d'ostéomalacie associée à une tubulopathie rénale proximale, manifestée sous forme de douleur osseuse ou de douleur dans les extrémités et pouvant contribuer à des fractures, ont été rapportés en association avec l'utilisation de TDF [*voir Effets Indésirables (6.1)*]. Des arthralgies et des douleurs ou des faiblesses musculaires ont également été rapportées dans des cas de tubulopathie rénale proximale. Une hypophosphatémie et une ostéomalacie secondaire à une tubulopathie rénale proximale devraient être envisagés chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal qui présentent des symptômes osseux ou musculaires persistants ou s'aggravant tout en recevant des produits contenant du TDF [*voir Mises en Garde et Précautions (5.3)*].

### 5.6 Acidose lactique / hépatomégalie sévère avec stéatose

Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris la FTC et le TDF, des composants des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, seuls ou en combinaison avec d'autres antirétroviraux. Le traitement par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil doit être suspendu chez toute personne qui développe des signes cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

### 5.7 Risque d'effets indésirables en raison d'interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments peut provoquer des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, certaines pouvant entraîner des effets indésirables éventuels cliniquement significatifs en raison d'une exposition plus importante aux médicaments concomitants [*voir Interactions médicamenteuses (7.2)*].

Voir le tableau 7 pour les étapes à suivre pour prévenir ou prendre en charge ces interactions médicamenteuses significatives éventuelles et connues, y compris les recommandations posologiques. Il faut envisager le potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ; analyser les médicaments concomitants pendant le traitement par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ; et surveiller le patient pour des effets indésirables associées aux médicaments concomitants.

## 6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont discutés dans d'autres rubriques de la notice :

- Exacerbations aiguës et graves de l'hépatite B chez les patients ayant une infection par le VHB *[voir Mises en garde et Précautions (5.1)]*.
- Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale *[Voir Mises en Garde et Précautions (5.3)]*.
- Syndrome de reconstitution immunitaire *[voir Mises en Garde et Précautions (5.4)]*.
- Perte osseuse et anomalies de minéralisation [*voir Mises en Garde et Précautions (5.5)*].
- Acidose lactique / hépatomégalie grave avec stéatose [*voir Mises en Garde et Précautions (5.6)*].

### 6.1 Expérience des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Effets indésirables provenant de l'expérience des essais cliniques chez des sujets infectés par le VIH-1

*Essais cliniques chez les sujets adultes*

Dans l'étude 934, 511 sujets n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux ont reçu de l'éfavirenz (EFV) en combinaison avec soit FTC+TDF (N=257) ou de la zidovudine (AZT)/ lamivudine (N=254) pendant 144 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence supérieure ou égale à 10%, tous les grades) comprenaient la diarrhée, les nausées, la fatigue, les maux de tête, les étourdissements, la dépression, l'insomnie, les rêves anormaux et les éruptions cutanées. Le tableau 3 présente les effets indésirables liés au traitement (grades 2 à 4) se produisant chez 5% ou plus des sujets traités dans tous les groupes de traitement.

Une décoloration de la peau, se manifestant par une hyperpigmentation, s'est produite chez 3% des sujets prenant la combinaison FTC + TDF, et était généralement légère et asymptomatique. Le mécanisme et l'importance clinique sont inconnus.

**Tableau 3 Effets indésirables[a] sélectionnés (Grades 2 à 4) rapportés chez ≥5% des patients dans tous les groupes de traitement de l'Étude 934 (0 à 144 semaines)**

| | FTC+TDF+EFV[b] | AZT/3TC+EFV |
|---|---|---|
| | N=257 | N=254 |
| Fatigue | 9% | 8% |
| Dépression | 9% | 7% |
| Nausée | 9% | 7% |
| Diarrhée | 9% | 5% |
| Étourdissements | 8% | 7% |
| Infections des voies respiratoires supérieures | 8% | 5% |
| Sinusite | 8% | 4% |
| Éruption cutanée[c] | 7% | 9% |
| Mal de tête | 6% | 5% |
| Insomnie | 5% | 7% |
| Rhinopharyngite | 5% | 3% |
| Vomissements | 2% | 5% |

a. Les fréquences des effets indésirables sont basées sur tous les effets indésirables survenus au cours du traitement, indépendamment de la relation avec le médicament à l'étude.
B. À partir des semaines 96 à 144 de l'étude, les sujets ont reçu emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil avec de l'éfavirenz au lieu de FTC + TDF avec de l'éfavirenz.
c. Les éruptions comprennent une éruption cutanée, une éruption exfoliative, une éruption cutanée généralisée, une éruption maculopapuleuse, une éruption prurigineuse et une éruption vésiculaire.

*Anomalies de laboratoire :* Les anomalies de laboratoire observées dans cet essai étaient généralement conformes à celles observées dans d'autres essais avec TDF et / ou de FTC (Tableau 4).

**Tableau 4 Anomalies de laboratoire importantes rapportées chez ≥ 1% des patients, dans tous les groupes de traitement dans l'Étude 934 (0 à 144 semaines)**

| | FTC+TDF+EFV[a] | AZT/3TC+EFV |
|---|---|---|
| | N=257 | N=254 |
| Toute anomalie de laboratoire ≥ grade 3 | 30% | 26% |
| Cholestérol à jeun (>240 mg/dl) | 22% | 24% |
| Créatine kinase (M : >990 U/L) (F : >845 U/L) | 9% | 7% |
| Amylase sérique (> 175 U/L) | 8% | 4% |
| Phosphatase alcaline (> 550 U/L) | 1% | 0% |
| ASAT (M : >180 U/L) (F : >170 U/L) | 3% | 3% |
| ALAT (M : >215 U/L) (F : >170 U/L) | 2% | 3% |
| Hémoglobine (<8,0 mg/dl) | 0% | 4% |
| Hyperglycémie (>250 mg/dl) | 2% | 1% |
| Hématurie (>75 RBC/HPF) | 3% | 2% |
| Glycosurie (≥3+) | <1% | 1% |
| Neutrophiles (<750/mm$^3$) | 3% | 5% |
| Triglycérides à jeun (>750 mg/dl) | 4% | 2% |

a. À partir des semaines 96 à 144 de l›étude, les sujets ont reçu emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil avec de l›éfavirenz au lieu de FTC + TDF avec de l›éfavirenz.

*Essais cliniques chez des sujets pédiatriques*

*Emtricitabine :* En plus des effets indésirables rapportés chez les adultes, une anémie et une hyperpigmentation ont été observées chez 7% et 32%, respectivement, des sujets pédiatriques (de 3 mois à moins de 18 ans) qui ont reçu un traitement par FTC dans le plus grand des deux essais pédiatriques ouverts et non contrôlés (N=116).

*Fumarate de ténofovir disoproxil :* Au cours des essais cliniques pédiatriques (Études 351 et 321) menés chez 184 sujets infectés par le VIH-1 âgés de 2 à moins de 18 ans, les effets indésirables observés chez les sujets pédiatriques ayant reçu un traitement par TDF étaient compatibles avec ceux observés dans les essais cliniques avec le TDF chez des adultes.

Au cours de l'Étude 352 (2 à moins de 12 ans), 89 sujets pédiatriques ont reçu du TDF pendant une exposition médiane de 104 semaines. Parmi ceux-ci, 4 sujets ont abandonné l'essai en raison d'effets indésirables concordant à une tubulopathie rénale proximale. Trois de ces 4 sujets présentaient une hypophosphatémie et une diminution du score Z de la DMO de l'ensemble du corps ou de la colonne vertébrale [*voir Mises en garde et précautions (5.5)*]. Le gain de DMO dans l'ensemble du corps à la Semaine 48 était inférieur dans le groupe TDF par rapport aux groupes de traitement sous stavudine (d4T) ou zidovudine (AZT). Le taux moyen de gain de DMO dans la colonne lombaire était similaire parmi les groupes de traitement. Un sujet traité par TDF et aucun des sujets - traités par d4T ou AZT ont eu une perte significative (supérieure à 4%) de la DMO de la colonne lombaire à la semaine 48. Les changements par rapport aux scores Z de base de la DMO étaient de -0,012 pour la colonne lombaire et de -0,338 pour l'ensemble du corps chez les 64 sujets qui ont été traités par TDF pendant 96 semaines.

Au cours de l'Étude 321 (12 à moins de 18 ans), le taux moyen de gain de DMO à la Semaine 48 était inférieur au groupe de traitement sous TDF par rapport à celui sous placebo. Six sujets traités par TDF et un sujet traité par placebo ont eu une perte significative (supérieure à 4%) de la DMO de la colonne lombaire à la semaine 48. Les changements par rapport aux scores Z de base de la DMO étaient de -0,341 pour la colonne lombaire et de -0,458 pour l'ensemble du corps chez les 28 sujets qui ont été traités par TDF pendant 96 semaines.

Dans les deux essais, la croissance squelettique (hauteur) semblait ne pas être affectée.

Effets indésirables provenant de l'expérience des essais cliniques chez des sujets non infectés prenant emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1

*Essais cliniques chez les sujets adultes*

Le profil de sécurité d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 était comparable à celui observé dans les essais cliniques chez des sujets infectés par le VIH sur la base de deux essais cliniques randomisés contrôlés par placebo (iPrEx, Partners PrEP) dans lesquels 2830 adultes non infectés par le VIH-1 ont reçu emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour pour la PrEP au VIH-1. Les sujets ont été suivis pendant une médiane de 71 semaines et 87 semaines, respectivement. Le Tableau 5 présente une liste des effets indésirables sélectionnés qui se sont produits chez 2% ou plus des sujets de n'importe quel groupe de traitement dans l'essai iPrEx, à une incidence supérieure à celle avec le placebo.

**Tableau 5 Effets indésirables sélectionnés (tous les grades) rapportés chez ≥2% dans tous les groupes de traitement de l'essai iPrEx et à une incidence supérieure à celle avec le placebo**

| | FTC/TDF | Placebo |
|---|---|---|
| | (N=1251) | (N=1248) |
| Mal de tête | 7% | 6% |
| Douleurs abdominales | 4% | 2% |
| Diminution du poids | 3% | 2% |

Dans l'essai Partners PrEP, la fréquence des effets indésirables dans le groupe sous emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil était généralement inférieure ou égale à celle du groupe sous placebo.

*Anomalies de laboratoire :* Le tableau 6 présente une liste des anomalies de laboratoire de grade 2 à 4 observées au cours des essais iPrEx et Partners PrEP. Six sujets dans les bras de l'essai Partners PrEP contenant du TDF ont interrompu leur participation à l'essai en raison d'une augmentation de la créatinine sérique par rapport à aucune interruption dans le groupe placebo. Un sujet dans le bras sous emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil de l'essai iPrEx a interrompu sa participation à l'essai en raison d'une augmentation de la créatinine sérique et un autre sujet a interrompu sa participation en raison d'un taux de phosphore sérique faible. Une protéinurie (2 à 4+) et/ou une glycosurie (3+) de grades 2 à 3 se sont produites chez moins de 1% des sujets traités par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil dans l'essai iPrEx et l'essai Partners PrEP.

**Tableau 6 Anomalies de laboratoire (plus haut grade de toxicité rapporté pour chaque sujet) dans l'essai iPrEx et l'essai Partners PrEP**

| Grades 2 à 4[a] | Étude iPrEx | | Essai Partners PrEP | |
|---|---|---|---|---|
| | FTC/TDF (N=1251) | Placebo (N=1248) | FTC/TDF (N=1579) | Placebo (N=1584) |
| Créatinine (>1,4 x LSN) | <1% | <1% | <1% | <1% |
| Phosphore (<2,0 mg/dl) | 10% | 8% | 9% | 9% |
| ASAT (>2,6 x LSN) | 5% | 5% | <1% | <1% |
| ALAT (>2,6 x LSN) | 7% | 7% | <1% | <1% |
| Hémoglobine (<9,4 mg/dl) | 1% | 2% | 2% | 2% |
| Neutrophiles (<750/mm$^3$) | <1% | <1% | 5% | 3% |

a. La notation est basée sur les critères DAIDS.

*Changements dans la densité minérale osseuse :* Dans les essais cliniques chez des sujets non infectés par le VIH-1, des diminutions de la DMO ont été observées. Dans l'essai iPrEx, un sous-essai de 503 sujets a trouvé des changements moyens par rapport au point de départ dans la DMO allant de -0,4% à -1,0% dans la totalité de la hanche, de la colonne vertébrale, du col du fémur et du trochanter dans le groupe sous emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comparativement au groupe sous placebo, qui sont redevenus normaux après l'arrêt du traitement. Treize pour cent des sujets traités par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil contre 6% des sujets traités par placebo ont perdu au moins 5% de leur DMO au niveau de la colonne vertébrale pendant le traitement. Des fractures osseuses ont été rapportées chez 1,7% du groupe sous emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil par rapport à 1,4% dans le groupe sous placebo. Aucune corrélation entre la DMO et les fractures n'a été observée [*voir Études cliniques (14.3)*]. L'essai Partners PrEP a révélé des taux de fracture similaires entre le groupe sous traitement et le groupe sous placebo (0,8% et 0,6%, respectivement) ; aucune évaluation de la DMO n'a été effectuée dans cet essai [*voir Études cliniques (14.4)*].

*Essais cliniques chez les sujets adolescents*

Dans un essai clinique ouvert à bras unique (ATN113), dans lequel 67 adolescents de sexe masculin non infectés par le VIH-1 (15 à 18 ans) ayant des rapports sexuels avec des hommes ont reçu emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour pour la PrEP au VIH-1, le profil de sécurité d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil était similaire à celui observé chez les adultes. La durée médiane d'exposition à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil était de 47 semaines [*voir Utilisations dans les populations particulières (8.4)*].

Dans l'essai ATN113, la DMO médiane a augmenté entre le départ et la semaine 48, de +2,58% pour la colonne lombaire et de +0,72% pour l'ensemble du corps. Un sujet a présenté une perte importante de la DMO dans l'ensemble du corps (supérieure ou égale à 4%) à la semaine 24. Les changements moyens par rapport aux scores Z de la DMO de base étaient de 0,07 pour la colonne lombaire et de -0,2 pour l'ensemble du corps à la semaine 48. Trois sujets ont montré une aggravation (changement de > -2 à ≤ -2) par rapport au départ dans leurs scores Z de la colonne lombaire ou de la DMO de l'ensemble du corps à la semaine 24 ou 48. Cependant, l'interprétation de ces données peut être limitée par le faible taux d'adhésion à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil à la semaine 48.

### 6.2 Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de TDF. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié lors de l'utilisation post-approbation de FTC. Parce que les effets post-commercialisation sont rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

*Troubles du système immunitaire*
réaction allergique, y compris œdème de Quincke

*Troubles du métabolisme et de la nutrition*
acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux*
dyspnée

*Troubles gastro-intestinaux*
pancréatite, augmentation de l'amylase, douleurs abdominales

*Troubles hépatobiliaires*
stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes hépatiques (le plus souvent de l'ASAT, l'ALAT et du gamma GT)

*Troubles de la peau et du tissu sous-cutané*
éruption cutanée

*Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif*
rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant favoriser la survenue de fractures), faiblesse musculaire, myopathie

*Troubles rénaux et urinaires*
dysfonctionnement rénal aigu, dysfonctionnement rénal, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale, néphrite interstitielle (y compris des cas aigus), diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, augmentation de la créatinine, protéinurie, polyurie

*Troubles généraux et conditions au site d'administration*
asthénie

Les effets indésirables suivants, indiqués sous les rubriques par système corporel, peuvent se produire en conséquence d'une tubulopathie rénale proximale : rhabdomyolyse, ostéomalacie, hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie, hypophosphatémie.

## 7 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 7.1 Médicaments affectant la fonction rénale

La FTC et le ténofovir sont principalement excrétés par les reins par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*]. Aucune interaction médicamenteuse due à la compétition pour l'excrétion rénale n'a été observée ; cependant, la co-administration d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de FTC, de ténofovir et / ou du médicament co-administré. Quelques exemples comprennent, mais ne sont pas limités à, l'acyclovir, l'adéfovir dipivoxil, le cidofovir, le ganciclovir, le valacyclovir, le valganciclovir, les aminosides (p.ex., la gentamicine) et les AINS à doses élevées ou multiples [*voir Mises en Garde et Précautions (5.3)*]. Les médicaments qui diminuent la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de FTC et / ou de ténofovir.

### 7.2 Interactions établies et significatives

Tableau 7 fournit une liste des interactions médicamenteuses établies ou cliniquement significatives. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études réalisées avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, les composants de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (FTC et TDF) en tant qu'agents individuels et / ou en combinaison, ou sont des interactions médicamenteuses prévues qui peuvent se produire avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil [*voir Pharmacologique clinique (12.3)*].

**Tableau 7 Interactions médicamenteuses établies et significatives : Une modification de la dose ou du schéma peut être recommandée sur la base des études sur les interactions médicamenteuses**

| Classe de médicament concomitant : Dénomination du médicament | Effet sur la concentration[b] | Commentaire clinique |
|---|---|---|
| **INTI :** didanosine[c] | ↑ didanosine | Les patients recevant emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine doivent être étroitement surveillés pour des effets indésirables associés à la didanosine. La didanosine doit être interrompue chez les patients qui développent des effets indésirables associés à la didanosine. Des concentrations élevées de didanosine pourraient potentialiser les effets indésirables associés à la didanosine, y compris la pancréatite et la neuropathie. Une suppression de la numération des cellules CD4+ a été observée chez des patients recevant du TDF avec 400 mg de didanosine par jour.<br>Chez les patients pesant plus de 60 kg, réduire la dose de didanosine à 250 mg lorsqu'elle est co-administrée avec emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil. Aucune donnée n'est disponible pour recommander un ajustement posologique pour la didanosine chez les patients adultes ou pédiatriques pesant moins de 60 kg. Lorsqu'ils sont co-administrés, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil et Videx EC peuvent être administrés à jeun ou avec un repas léger (moins de 400 kcal, 20% de matières grasses). |
| **Inhibiteurs de la protéase du VIH-1 :**<br>atazanavir[c] | ↓ atazanavir | Lorsqu'ils sont co-administrés avec emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, une dose de 300 mg d'atazanavir doit être administrée avec 100 mg de ritonavir. |
| lopinavir/ritonavir[c]<br>atazanavir/ritonavir[c]<br>darunavir/ritonavir[c] | ↑ ténofovir | Il convient de surveiller les patients recevant emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec le lopinavir / ritonavir, l'atazanavir stimulé par le ritonavir ou le darunavir stimulé par le ritonavir pour les effets indésirables associés au TDF. Il faut arrêter l'administration d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui développent des effets indésirables associés au TDF. |
| **Agents antiviraux contre l'hépatite C :**<br>sofosbuvir/velpatasvir[c]<br>sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir[c] | ↑ ténofovir | Il faut surveiller les patients recevant emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec EPCLUSA® (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) pour des effets indésirables associés au TDF. |
| lédipasvir/sofosbuvir[c] | | Il faut surveiller les patients recevant emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec HARVONI® (lédipasvir / sofosbuvir) sans inhibiteur de la protéase du VIH-1 / ritonavir ou une combinaison à base d'un inhibiteur de la protéase du VIH-1 / cobicistat pour des effets indésirables associés au TDF. Chez les patients recevant emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec HARVONI et un inhibiteur de la protéase du VIH-1 / ritonavir ou un inhibiteur de la protéase du VIH-1 / cobicistat, envisager un autre traitement anti-VHC ou antirétroviral car la sécurité des concentrations accrues de ténofovir dans ce contexte n'a pas été établie. Si une co-administration est nécessaire, surveiller les patients pour des effets indésirables associés au TDF. |

a. Ce tableau n'est pas exhaustif.
b. ↑ = Augmentation, ↓ = Diminution.
c. Indique qu'un essai sur les interactions médicamenteuses a été réalisé.

## 8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

### 8.1 Grossesse

Registre d'exposition pendant la grossesse

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille les résultats de grossesse chez les femmes exposées à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil pendant la grossesse. Les professionnels de santé sont invités à inscrire leurs patients en appelant le Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral au 1-800-258-4263.

Résumé des risques

Les données sur l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pendant la grossesse, provenant d'études d'observation, n'ont montré aucune augmentation du risque de malformations congénitales majeures. Les données disponibles du Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral montrent qu'il n'y a aucune différence significative dans le risque global de malformations congénitales majeures avec l'exposition à l'emtricitabine (FTC) (2,3%) ou au fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) (2,1%) au cours du premier trimestre par rapport au taux de fond de malformations congénitales majeures de 2,7% dans une population de référence américaine du programme Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) *(voir Données)*. Le taux de fausse couche lié à chaque médicament n'est pas indiqué dans le Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral. Dans la population américaine générale, le risque de base estimé de fausses couches dans les grossesses reconnues en clinique est de 15 à 20%.

Dans les études de reproduction chez l'animal, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque les composants de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ont été administrés séparément à des doses / expositions ≥ 60 (FTC), ≥ 14 (TDF) et 2,7 (ténofovir) fois celles de la dose quotidienne recommandée d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil *(voir Données)*.

Considérations cliniques

*Risque maternel et/ou embryo/fœtal associé à une maladie*

*PrEP au VIH-1 :* Les études publiées indiquent un risque accru d'infection par le VIH-1 au cours de la grossesse et un risque accru de transmission du virus de la mère à l'enfant lors d'une infection aiguë par le VIH-1. Chez les femmes qui risquent de contracter le VIH-1, il convient d'envisager des méthodes permettant de prévenir l'acquisition du VIH, y compris la poursuite ou l'initiation d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 pendant la grossesse.

Données

*Données humaines*

*Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 :* Dans une étude d'observation basée sur des rapports prospectifs envoyés au Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral, 78 femmes séronégatives pour le VIH exposées à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil pendant la grossesse ont donné naissance à des nourrissons nés vivants sans malformation majeure. Tous sauf une étaient des expositions au cours du premier trimestre et la durée médiane d'exposition était de 10,5 semaines. Il n'y a eu aucune nouvelle découverte sur la sécurité chez les femmes recevant emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 par rapport aux femmes infectées par le VIH-1 traitées par d'autres médicaments antirétroviraux.

*Emtricitabine :* Sur la base de rapports prospectifs du Registre des Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral des expositions à des schémas contenant de la FTC pendant la grossesse ayant abouti à des naissances vivantes (dont plus de 3 300 exposés au cours du premier trimestre et plus de 1 300 exposés au cours du deuxième/troisième trimestre), la prévalence des malformations congénitales dans les naissances vivantes était de 2,6% (IC à 95% : 2,1% à 3,2%) et de 2,3% (IC à 95% : 1,6% à 3,3%) après l'exposition à des schémas contenant de la FTC durant le premier et deuxième/troisième trimestre, respectivement.

*Fumarate de ténofovir disoproxil :* Sur la base de rapports prospectifs du Registre des Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral des expositions à des schémas contenant du TDF pendant la grossesse ayant abouti à des naissances vivantes (dont plus de 4 000 exposés au cours du premier trimestre et plus de 1 700 exposés au cours du deuxième/troisième trimestre), la prévalence des malformations congénitales dans les naissances vivantes était de 2,4% (IC à 95% : 2,0% à 2,9%) et de 2,4% (IC à 95% : 1,7% à 3,2%) après l'exposition à des schémas contenant du TDF durant le premier et deuxième/troisième trimestre, respectivement.

Les limites méthodologiques du Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral comprennent l'utilisation du MACDP en tant que groupe de comparaison externe. La population du programme MACDP n'est pas spécifique à la maladie, évalue les femmes et les nourrissons provenant d'une zone géographique limitée et n'inclut pas les résultats pour les naissances survenues à <20 semaines de gestation.

De plus, les études d'observation publiées sur l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir pendant la grossesse n'ont pas montré un risque accru de malformations majeures.

*Données animales*

*Emtricitabine :* La FTC a été administré par voie orale à des rates gravides (à raison de 0, 250, 500 ou 1000 mg/kg/jour) et à des lapines gravides (à raison de 0,100, 300 ou 1000 mg/kg/jour) au cours de l'organogenèse (aux jours de gestation 6 à 15 et 7 à 19, respectivement). Aucun effet toxicologique significatif n'a été observé dans les études de toxicité embryo-fœtale réalisées avec la FTC chez des souris à des expositions (ASC) environ 60 fois plus élevées et chez des lapins à des expositions environ 120 fois plus élevées que les expositions humaines à la dose quotidienne recommandée. Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez des souris, la FTC a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour ; aucun effet indésirable significatif directement lié au médicament n'a été observé chez la progéniture exposée quotidiennement avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) environ 60 fois plus élevées que les expositions chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

*Fumarate de ténofovir disoproxil :* Le TDF a été administré par voie orale à des rates gravides (à raison de 0, 50, 150 ou 450 mg/kg/jour) et à des lapines gravides (à raison de 0, 30, 100 ou 300 mg/kg/jour) au cours de l'organogenèse (aux jours de gestation 7 à 17 et 6 à 18, respectivement). Aucun effet toxicologique significatif n'a été observé lors des études de toxicité embryo-fœtale réalisées avec le TDF chez des rates à des doses allant jusqu'à 14 fois la dose humaine sur la base des comparaisons de surface corporelle et chez des lapines à des doses allant jusqu'à 19 fois la dose humaine sur la base des comparaisons de surface corporelle. Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez des rats, le TDF a été administré par voie orale pendant la lactation à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour ; aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture lors des expositions au ténofovir environ 2,7 fois plus élevées que les expositions chez les humains à la dose quotidienne recommandée d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.

### 8.2 Allaitement

Résumé des risques

Sur la base des données publiées, la FTC et le ténofovir sont présents dans le lait maternel humain (*voir Données*). On ne sait pas si les composants de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil affectent la production de lait ou ont des effets sur l'enfant allaité.

*Traitement de l'infection par le VIH-1 :*

Les Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies recommandent que les mères infectées par le VIH-1 n'allaitent pas leurs bébés pour éviter de risquer la transmission postnatale du VIH-1.

En raison du risque de : (1) transmission du VIH-1 (chez les nourrissons négatifs au VIH) ; (2) développer une résistance virale (chez les nourrissons positifs au VIH) ; et (3) effets indésirables chez un nourrisson allaité, similaires à ceux observés chez les adultes, il faut demander aux mères de ne pas allaiter si elles prennent emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement du VIH-1.

*PrEP au VIH-1 :*

Chez les femmes non infectées par le VIH-1, les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé et le besoin clinique d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la mère pour la PrEP au VIH-1 doivent être considérés, ainsi que tout effet indésirable éventuel pour l'enfant allaité associé à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil, et le risque d'acquisition du VIH-1 en raison du non-respect et de la transmission ultérieure de la mère à l'enfant.

Les femmes ne doivent pas allaiter si une infection aiguë par le VIH-1 est soupçonnée en raison du risque de transmission du VIH-1 au nourrisson.

Données

*PrEP au VIH-1 :* Dans une étude incluant 50 femmes allaitantes ayant reçu emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 entre 1 et 24 semaines après l'accouchement (médiane de 13 semaines), après 7 jours de traitement, le ténofovir était indétectable, mais la FTC était détectable dans le plasma de la plupart des nourrissons. Chez des nourrissons, la concentration plasmatique moyenne de FTC était inférieure à 1% de la $C_{max}$ de FTC observée chez les nourrissons infectés par le VIH (jusqu'à 3 mois d'âge) recevant la dose thérapeutique de FTC (3 mg/kg/jour). Il n'y a eu aucun effet indésirable grave. Deux nourrissons (4%) ont eu une diarrhée légère qui s'est résolue.

**Guide de médicament**
**Comprimés d'Emtricitabine et de Fumarate de Ténofovir Disoproxil**

Lisez attentivement ce Guide de Médicament avant de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Il pourrait y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas le fait que vous devez parler avec votre professionnel de santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement.

Ce Guide de Médicament offre des informations sur **deux manières différentes** d'utiliser les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Voir la rubrique « Qu'est-ce que comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ? » pour obtenir des informations détaillées sur la manière dont les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil peuvent être utilisés.

**Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais savoir au sujet des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?**

**Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil peuvent provoquer des effets indésirables graves, y compris :**

- **Aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Votre professionnel de santé vous soumettra à un test de dépistage du VHB avant que vous ne commenciez ou lorsque vous commencez le traitement par comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Si vous avez une infection par le VHB et que vous prenez des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, votre VHB peut s'aggraver (exacerbation) si vous arrêtez de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Une « exacerbation » est lorsque votre infection par le VHB revient soudainement dans un état pire qu'auparavant.**
- Ne venez jamais à manquer de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Renouvelez votre ordonnance ou parlez à votre professionnel de santé avant de venir à manquer de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.
- N'arrêtez pas de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sans d'abord avoir parler avec votre professionnel de santé.
- Si vous cessez de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, votre professionnel de santé devra souvent vérifier votre santé et effectuer régulièrement des analyses sanguines pendant plusieurs mois pour vérifier votre infection par le VHB. Veuillez informer votre professionnel de santé au sujet de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez développer après que vous arrêtez de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.

**Pour plus de renseignements sur les effets indésirables, voir la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ? ».**

**Autres informations importantes destinées aux patients prenant des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour les aider à réduire leur risque de contracter une infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), également appelé prophylaxie préexposition ou « PrEP » :**

**Avant de prendre des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil afin de réduire votre risque de contracter le VIH-1 :**

- **Vous devez être séronégatif au VIH-1 avant de commencer à prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Vous devez subir un test pour vous assurer que vous n'êtes pas déjà atteints de l'infection par le VIH-1.**
- **Ne prenez pas les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 à moins qu'il ne soit confirmé que vous êtes séronégatif au VIH-1.**
- Certains tests de dépistage du VIH-1 peuvent manquer une infection par le VIH-1 chez une personne ayant été récemment infectée. Si vous présentez des symptômes pseudo-grippaux, vous pourriez avoir été récemment infecté par le VIH-1. Dites à votre professionnel de santé si vous avez eu une maladie semblable à la grippe au cours des derniers mois avant de commencer à prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ou à n'importe quel moment pendant que vous prenez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Les symptômes d'une nouvelle infection par le VIH-1 comprennent :
  - fatigue
  - fièvre
  - douleurs musculaires ou articulaires
  - mal de tête
  - mal de gorge
  - vomissement ou diarrhée
  - éruption cutanée
  - sueurs nocturnes
  - gonflement des ganglions lymphatiques dans le cou ou l'aine

**Pendant que vous prenez des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 :**

- **Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne préviennent pas les autres infections sexuellement transmissibles (IST). Utilisez des pratiques sexuelles plus sûres, utilisez un préservatif en latex ou en polyuréthane afin de réduire le risque de contracter une IST.**
- **Vous devez demeurer séronégatif au VIH-1 pour continuer à prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1.**
- Connaissez votre statut VIH-1 et le statut VIH-1 de vos partenaires.
- Demandez à vos partenaires atteints du VIH-1 s'ils prennent des médicaments contre le VIH-1 et s'ils ont une charge virale indétectable. Une charge virale indétectable est lorsque la quantité de virus dans le sang est trop faible pour être mesurée dans un test de laboratoire. Pour maintenir une charge virale indétectable, vos partenaires doivent continuer à prendre des médicaments contre le VIH-1 tous les jours. Votre risque de contracter le VIH-1 est plus faible si vos partenaires atteints du VIH-1 sont sous un traitement efficace.
- Faites un test pour le VIH-1 au moins tous les 3 mois ou lorsque votre professionnel de santé vous l'indique.
- Faites-vous tester pour d'autres IST telles que la syphilis, la chlamydia et la gonorrhée. Ces infections peuvent vous rendre plus sensible à l'infection par le VIH-1.
- Si vous pensez avoir été exposé au VIH-1, informez immédiatement votre professionnel de santé. Il voudra peut-être faire plus de tests pour s'assurer que vous êtes toujours séronégatif au VIH-1.
- Obtenez des informations et de l'aide pour aider à réduire les comportements sexuels à risque.
- N'oubliez pas de doses de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Oublier des doses peut augmenter votre risque de contracter une infection par le VIH-1.
- Si vous devenez séropositif au VIH-1, vous avez besoin de plus de médicaments que les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil seuls pour traiter le VIH-1. Seuls, les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne constituent pas un traitement complet contre le VIH-1.

**Si vous êtes atteint du VIH-1 et ne prenez que des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, au fil du temps, votre VIH-1 peut devenir plus difficile à traiter.**

**Qu'est-ce que comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?**

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil est un médicament délivré sous ordonnance qui peut être utilisé de deux manières différentes. Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont utilisés :

- pour traiter l'infection par le VIH-1 lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres médicaments contre le VIH-1 chez les adultes et les enfants pesant au moins 37 livres (au moins 17 kg).
- pour la PrEP au VIH-1 afin de réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents pesant au moins 77 livres (au moins 35 kg).

Le VIH-1 est le virus qui provoque le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA).

Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil contiennent les médicaments délivrés sur ordonnance appelés emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil.

On ne sait pas si les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH-1 sont sûrs et efficaces chez les enfants pesant moins de 37 livres (17 kg).

On ne sait pas si les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont sûrs et efficaces dans la réduction du risque de contracter une infection par le VIH-1 chez les personnes pesant moins de 77 livres (35 kg).

**Pour les personnes prenant les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 :**

**Ne prenez pas les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 si :**

- **vous êtes déjà infecté par le VIH-1.** Si vous êtes séropositif au VIH-1, vous avez besoin de prendre d'autres médicaments avec les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour traiter le VIH-1. Seuls, les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne constituent pas un traitement complet contre le VIH-1.
- **vous ne connaissez pas votre statut de l'infection par le VIH-1.** Vous êtes peut-être déjà séropositif au VIH-1. Vous avez besoin de prendre d'autres médicaments contre le VIH-1 avec les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour traiter le VIH-1.

Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne peuvent aider à réduire votre risque de contracter le VIH-1 qu'**avant** que vous ne soyez infecté.

**Que dois-je dire à mon professionnel de santé avant de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?**

**Avant de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, informez votre professionnel de santé de toutes vos conditions médicales, y compris si vous :**

- avez des problèmes hépatiques, y compris une infection par le VHB
- avez des problèmes rénaux ou avez reçu une dialyse pour le traitement d'une maladie rénale
- avez des problèmes osseux
- êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte. On ne sait pas si les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil peuvent nuire à votre bébé à naître. Dites à votre professionnel de santé si vous devenez enceinte pendant le traitement par comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.

**Registre des femmes enceintes :** Il existe un registre de femmes enceintes pour ceux qui prennent des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pendant la grossesse. Le but de ce registre est de recueillir des informations sur votre santé et celle de votre bébé. Demandez à votre professionnel de santé comment vous pouvez participer à ce registre.

- allaitez ou prévoyez d'allaiter. L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil peuvent passer dans le lait maternel et être transmis à votre bébé.
- Vous ne devez pas allaiter si vous souffrez du VIH-1 ou si vous pensez avoir été récemment infecté par le VIH-1, en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé.
- Si vous prenez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1, parlez avec votre professionnel de santé au sujet de la meilleure façon d'alimenter votre bébé.

**Dites à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous prenez**, y compris les médicaments obtenus sous ordonnance et ceux en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Certains médicaments peuvent interagir avec les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Gardez une liste de vos médicaments avec vous et montrez-la à votre professionnel de santé et votre pharmacien lorsque l'on vous prescrit un nouveau médicament

- Vous pouvez demander à votre professionnel de santé ou votre pharmacien une liste de médicaments qui interagissent avec les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.
- **Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en parler à votre professionnel de santé.** Votre professionnel de santé peut vous dire s'il est sûr de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil avec d'autres médicaments.

**Comment dois-je prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?**

- Prenez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil exactement comme votre professionnel de santé vous l'a indiqué. Si vous prenez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour traiter une infection par le VIH-1, vous devez prendre d'autres médicaments contre le VIH-1. Votre professionnel de santé vous dira quels médicaments prendre et comment les prendre.
- Prenez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour avec ou sans nourriture.
- Les enfants qui prennent des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil se voient prescrire un comprimé à une dose inférieure à celle des adultes. Les enfants qui ne peuvent avaler le comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Informez votre professionnel de santé si votre enfant ne peut pas avaler le comprimé, car un autre médicament contre le VIH-1 pourrait être nécessaire. Votre professionnel de santé modifiera la dose de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, au besoin, en fonction du poids de votre enfant.
- Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sans en parler avec votre professionnel de santé. Restez sous le soin d'un professionnel de santé pendant que vous prenez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. N'oubliez pas une dose de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.
- Si vous prenez plus d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil que vous n'auriez dû, contactez votre professionnel de santé ou rendez-vous immédiatement à la salle d'urgence de l'hôpital le plus proche.
- Soyez toujours approvisionnement en comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil commencé à manquer, obtenez-en plus auprès de votre professionnel de santé ou votre pharmacien.
  - Si vous prenez des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement contre le VIH-1, la quantité de virus dans votre sang peut augmenter si le médicament est arrêté même pendant une courte période. Le virus peut devenir une résistance aux comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil et devenir plus difficile à traiter.
  - Si vous prenez des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1, oubliez des doses peut augmenter votre risque de contracter une infection par le VIH-1.

**Quels sont les effets indésirables éventuels des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?**

**Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil peuvent provoquer des effets indésirables graves, y compris :**

- **Voir « Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais savoir au sujet des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ? ».**
- **Nouveaux problèmes rénaux ou aggravation, y compris une insuffisance rénale.** Votre professionnel de santé devrait faire des analyses de sang et d'urine afin de vérifier vos reins avant que vous ne commenciez le traitement et pendant le traitement par comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Votre professionnel de santé peut vous dire de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil moins souvent, ou d'arrêter de prendre les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil si vous avez des problèmes rénaux nouveaux ou aggravés.
- **Des changements dans votre système immunitaire (Syndrome de Reconstitution Immunitaire)** peuvent se produire lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le virus du VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre les infections qui ont été cachées dans votre corps pendant longtemps.Dites immédiatement à votre professionnel de santé si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après avoir commencé à prendre votre médicament contre le VIH-1.
- **Des problèmes osseux** peuvent se produire chez certaines personnes qui prennent les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Les problèmes osseux comprennent les douleurs, les amincissements et les réductions osseuses, qui peuvent entraîner des fractures. Votre professionnel de santé peut avoir besoin de faire des tests pour vérifier vos os.
- **Accumulation d'acide lactique dans le sang (acidose lactique).** L'accumulation d'acidose lactique est une urgence médicale grave mais rare qui peut conduire à la mort. Dites immédiatement à votre professionnel de santé si quelques-uns de ces symptômes graves, ou plus fatigué que d'habitude, douleur musculaire inhabituelle, essoufflement ou respiration rapide, douleur d'estomac avec des nausées et des vomissements, mains et pieds froids ou bleus, étourdissements ou sensation de tête légère, ou un rythme cardiaque rapide ou anormal.
- **Problèmes hépatiques graves.** Dans de rares cas, des problèmes hépatiques graves peuvent se produire et conduire à la mort. Informez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez ces symptômes: votre peau ou la partie blanche de vos yeux deviient jaune, urine foncée de couleur « thé », selles pâles, perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus, nausées ou douleur au niveau de l'estomac.

Les effets indésirables les plus fréquents des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement du VIH-1 comprennent :

- diarrhée
- dépression
- nausées
- troubles du sommeil
- fatigue
- rêves anormaux
- mal de tête
- éruption cutanée
- étourdissement

Les effets indésirables les plus fréquents des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 comprennent :

- mal de tête
- douleurs à l'estomac
- diminution du poids (l'abdomen)

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.

Appelez votre médecin pour obtenir un avis médical sur les effets indésirables. Vous pouvez déclarer tout effet indésirable à la FDA au 1-800-FDA-1088.

**Comment dois-je conserver les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?**

- Conservez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil à température ambiante entre 20 et 25°C (68 et 77°F).
- Gardez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil dans le récipient d'origine.
- Garder le récipient hermétiquement fermé.
- Ne pas utiliser les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil si le sceau sur l'ouverture de la bouteille est cassé ou manquant.

**Gardez les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

**Informations générales sur les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.**

Les médicaments sont parfois prescrits à d'autres fins que celles énumérées dans un Guide de Médicament. Ne pas utiliser les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour une condition pour laquelle il n'est pas prescrit. Ne pas donner les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait leur être nocif. Vous pouvez demander à votre professionnel de santé ou votre pharmacien les informations sur les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil qui ont été rédigées pour les professionnels de santé.

**Quels sont les ingrédients des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ?**

**Ingrédients actifs :** emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil

**Ingrédients inactifs :** amidon prégélatinisé (maïs), lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés sont recouverts d'Opadry II Blanc, qui contient de l'hypromellose, du lactose monohydraté, du dioxyde de titane et de la triacétine.

Toutes les marques commerciales indiquées sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques déposées d'Hetero Labs Limited.

Fabriqué par :

HETERO **HETERO LABS LIMITED**
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad – 500055, Telangana, INDIA

Pour plus d'informations, appelez Hetero Labs Limited au 1-866-495-1995.

Ce Guide de Médicament a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA).

Révision : 07/2024

### 8.4 Utilisation pédiatrique

*Traitement de l'infection par le VIH-1*

Aucun essai clinique pédiatrique n'a été mené pour évaluer la sécurité et l'efficacité de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une infection par le VIH-1. Les données provenant d'essais précédemment réalisés avec les produits médicamenteux individuels, le FTC et le TDF, ont été utilisées pour soutenir les recommandations posologiques d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Pour plus de renseignements, veuillez consulter les renseignements thérapeutiques de EMTRIVA et de VIREAD.

L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent être administrés qu'à des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 pesant 17 kg ou plus et qui sont capables d'avaler un comprimé. Étant donné qu'il s'agit d'un comprimé en combinaison à dose fixe, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne peuvent pas être ajustés pour les patients ayant un poids corporel inférieur [*voir Mises en garde et précautions (5.5), Effets indésirables (6.1) et Pharmacologie clinique (12.3)*]. L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas approuvés pour une utilisation chez les patients pédiatriques pesant moins de 17 kg.

*PrEP au VIH-1*

La sécurité et l'efficacité d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 chez des adolescents à risque élevé de moins de 35 kg sont corroborées par des données provenant d'essais adéquats et bien contrôlés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 chez les adultes avec des données supplémentaires d'études de sécurité et d'études pharmacocinétiques dans des essais antérieurement menés avec les médicaments individuels. FTC et TDF, chez des sujets adultes et pédiatriques infectés par le VIH-1 [*voir Posologie et administration (2.5), Effets indésirables (6.1), Pharmacologie clinique (12.2 et 12.4) et Études cliniques (14.3 et 14.4)*].

La sécurité, l'efficacité et la résistance ont été évaluées dans un essai clinique ouvert à bras unique (ATN113) au cours duquel 67 adolescents de sexe masculin à risque non infectés par le VIH-1 et ayant des rapports sexuels avec des hommes ont reçu emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour pour la PrEP au VIH-1. L'âge moyen des sujets était de 17 ans (entre 15 et 18 ans) ; 46% étaient hispaniques, 52% étaient de race noire et 2% étaient de race asiatique. Les sujets ont reçu emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pendant 48 semaines. L'essai ATN113 était similaire à celui observé dans les essais sur la PrEP au VIH-1 chez les adultes [*voir Effets indésirables (6.1)*].

Dans l'essai ATN113, une séroconversion du VIH-1 s'est produite chez 3 sujets. Les niveaux de diphosphate de ténofovir dans les échantillons de cheveux prélevés chez ces 3 sujets indiquent que ces sujets avaient un faible taux d'observance. Aucune substitution de résistance du VIH-1 associée au fumarate ou à la FTC n'a été détectée dans le virus isolé de ces 3 sujets ayant présenté une séroconversion [*voir Microbiologie (12.4)*].

L'adhésion au médicament à l'étude, telle que démontrée par les niveaux de diphosphate de ténofovir dans les analyses d'échantillons de sang séché, a considérablement diminué après la semaine 12 jusqu'à la semaine 48. Sur la base des passes de visites mensuelles à trimestrielles, ce qui suggère que les adolescents pourraient bénéficier de visites et de conseils plus fréquents [*voir Mises en garde et précautions (5.2)*].

La sécurité et l'efficacité d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies.

### 8.5 Utilisation gériatrique

Les essais cliniques de la FTC, du TDF, ou d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes.

### 8.6 Insuffisance rénale

*Traitement de l'infection par le VIH-1*

L'intervalle posologique d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil doit être modifié chez les adultes infectés par le VIH ayant une clairance estimée de la créatinine entre 30 et 49 ml/min. L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients dont la clairance de la créatinine est estimée à moins de 30 ml / min et chez les personnes souffrant d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse [*voir Posologie et Administration (2.6)*].

*PrEP au VIH-1*

L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1 ne sont pas recommandés chez les individus avec une infection par le VIH-1 dont la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Si une diminution de la clairance estimée de la créatinine est observée chez les personnes non infectées lors de l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP au VIH-1, il faut évaluer les causes potentielles et réévaluer les risques et les avantages potentiels d'une utilisation continue [*voir Mises en garde et précautions (5.3)*].

### 10 SURDOSAGE

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour une évidence de toxicité et un traitement de soutien standard doit être appliqué au besoin.

*Emtricitabine*: Le traitement par hémodialyse élimine approximativement 30% de la dose de FTC pendant une période de dialyse de 3 heures, dans les 1.5 heures après l'administration de FTC (débit sanguin de 400 ml/min et débit de dialyse de 600 ml/min). On ne sait pas si la FTC peut être éliminée par dialyse péritonéale.

*Fumarate de ténofovir disoproxil* : Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54%. Suivant une dose unique de 300 mg de TDF, une séance d'hémodialyse de quatre heures a éliminé environ 10% de la dose de ténofovir administrée.

### 11 DESCRIPTION

Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés de combination à dose fixe contenant de l'emtricitabine (FTC) et du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). La FTC est un analogue nucléosidique synthétique de la cytosine. La TDF est converti in vivo en ténofovir, un analogue de monophosphate nucléosidique (nucléotide) du 5'-monophosphate d'adénosine. La FTC et le ténofovir présentent tous deux une activité inhibitrice contre la transcriptase inverse du VIH-1.

*Emtricitabine*: Le nom chimique de la FTC est 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2- (hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine. La FTC est énantiomériquement pure (-) et a été désignée comme (-) FTC, ce qui diffère des autres analogues de cytosine, dans le fait qu'elle a un fluor à la position-5.

Sa formule moléculaire est $C_8H_{10}FN_3O_3S$ et son poids moléculaire est de 247.24. Sa formule structurelle est la suivante:

La FTC est une poudre cristalline blanche à blanc cassé avec une solubilité d'environ 112 mg / ml dans de l'eau à 25°C. Le coefficient de partage (log p) pour l'emtricitabine est de -0,43 et son pKa est de 2,65.

*Fumarate de ténofovir disoproxil* : La FDT est un sel d'acide fumarique de l'ester bis-isopropoxycarbonyloxyméthylique d'un analogue de phosphonate de monophosphate d'adénosine (PMEA). Le nom chimique du fumarate de ténofovir disoproxil est bis-[[[1-(6-amino-9H-purin-9-yl) propan-2-yl]oxy]méthyl]propanédioate (1:1). Sa formule moléculaire est $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P$ $C_4H_4O_4$ et son poids moléculaire est de 635,52. Sa formule structurelle est la suivante:

Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre cristalline blanche à blanc cassé avec une solubilité de 13.4 mg / ml dans de l'eau à 25°C. Le coefficient de partage (log p) pour le ténofovir est de 1.25 et son pKa est de 3.75. Toutes les posologies sont exprimées en termes de TDF sauf indication contraire.

Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour une administration par voie orale. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine USP et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (ce qui est équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil) et les ingrédients inactifs suivants : amidon prégélatinisé (maïs), lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés sont recouverts d'Opadry II Blanc, qui contient de l'hypromellose, du lactose monohydraté, du dioxyde de titane et de la triacétine.

### 12 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

### 12.1 Mécanisme d'action

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil est une combinaison à dose fixe de médicaments antirétroviraux, la FTC et le TDF [*voir Microbiologie (12.4)*].

### 12.3 Pharmacologie

*Emtricitabine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil* : Un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil à été comparable à une gélule de FTC (200 mg) plus un comprimé de TDF (300 mg) suivant l'administration d'une dose unique à 20 volontaires en état de jeûne.

*Emtricitabine* : Les propriétés pharmacocinétiques du FTC sont résumées dans le Tableau 8. Suivant l'administration orale de FTC, les concentrations sériques maximales de ténofovir sont atteintes à 1 à 2 heures après la dose. Moins de 4% de la dose de FTC se lie aux protéines plasmatiques humaines in vitro et la liaison est indépendante de la concentration sur la plage de 0,02 à 200 µg/ml. Suivant l'administration de FTC radiomarquée, environ 86% de la dose est récupérée dans l'urine et 13% est récupérée sous forme de métabolites. Les métabolites de FTC comprennent les diastéréoisomères 3'-sulfoxyde et leur conjugué d'acide glucuronique. L'emtricitabine est éliminée par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active. Suivant une dose orale unique de FTC, la clairance rénale dépasse le débit de filtration glomérulaire.

*Fumarate de ténofovir disoproxil* : Les propriétés pharmacocinétiques du TDF sont résumées dans Tableau 8. Suivant l'administration orale de TDF, les concentrations sériques maximales de ténofovir sont atteintes à 1 à 0,4 heure. Moins de 0.7% du ténofovir se lie aux protéines plasmatiques humaines in vitro et la liaison est indépendante de la concentration sur la plage de 0,01 à 25 µg/ml. Environ 80% de la dose administrée de ténofovir est récupérée sous forme de médicament inchangé dans l'urine Le ténofovir est éliminé par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active. Suivant une dose orale unique de TDF, la clairance rénale du ténofovir est d'environ 12 heures.

**Tableau 8 Propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de FTC et de ténofovir chez les adultes[a]**

| | FTC | Ténofovir |
|---|---|---|
| Biodisponibilité orale à jeun[b] (%) | 92 (83,1-106,4) | 25 (NC-45,0) |
| Pointe via élimination plasmatique terminale[b] (h) | 10 (7,4-18,0) | 13 (12,0-15,0) |
| $C_{max}$[c] (µg/ml) | 1,8±0,72[d] | 0,30±0,09 |
| ASC[c] (µg/ml) | 10,0±3,12[d] | 2,29±0,69 |
| $C_{min}$[c] (ng/ml) | 320±244 | 104±115 |
| $Cl_{cr}$[c,e] (ml/min) | 213±89 | 243±33 |

a. NC = Non calculé
b. Médiane (plage)
c. Moyenne ± E.S.
d. Les données sont présentées sous forme de valeurs à l'état stable

*Les effets de la nourriture sur l'absorption orale*

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil peut être administré avec ou sans nourriture. L'administration d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil après un repas riche en matières grasses (734 kcal ; 49 g de matière grasse) ou un repas léger (373 kcal, 8 g de matières grasses) a retardé le temps de $T_{max}$ du ténofovir d'environ 0,75 heure. Les augmentations moyennes de l'ASC et de la $C_{max}$ du ténofovir étaient d'environ 35% et 15%, respectivement, lorsqu'il était administré avec un repas riche en matières grasses ou léger comparativement à lorsqu'il était administré à jeun. Dans les précédents essais de sécurité et d'efficacité, le TDF (ténofovir) a été administré à des patients infectés par le VIH-1 sans restrictions alimentaires. La FTC (ASC et $C_{max}$) n'est pas affectée par la nourriture lorsqu'elle est administrée seule.

Les propriétés pharmacocinétiques d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été connues chez les adolescents infectés par le VIH-1 présentant un poids inférieur à 35 kg ou plus ne sont pas disponibles. Les recommandations posologiques chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

Patients présentant une insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du ténofovir après l'administration d'une dose de 300 mg de TDF a été étudiée chez des patients non infectés par le VHB ou le VIH présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Les expositions systémiques au ténofovir n'étaient pas significativement affectées par l'insuffisance hépatique, ce qui suggère que la dose n'est pas nécessaire chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. cependant, la FTC n'est pas significativement métabolisée par les enzymes hépatiques, ainsi l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Les pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la FTC et du ténofovir n'ont pas été affectées lorsque la FTC et le TDF ont été administrés conjointement chez des sujets infectés.

Des études *in vitro* et des essais pharmacocinétiques cliniques d'interactions médicamenteuses ont montré que le risque d'interactions médicamenteuses par le CYP450 impliquant l'emtricitabine et le ténofovir avec d'autres médicaments est faible.

Le TDF est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et des transporteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS). Lorsque le TDF est co-administré avec un inhibiteur de ces transporteurs, une augmentation de l'absorption peut être observée.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre l'emtricitabine et le ténofovir, l'lopinavir, le ritonavir, le saquinavir, le tipranavir, le tenofovir, le tipranavir / ritonavir, le tenofovir / ritonavir, le tipranavir / ritonavir, le tenofovir / ritonavir, le tipranavir / ritonavir, le tenofovir / ritonav