

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Emtricitabine 200 mg

Ténofovir disoproxil 245 mg

Equivalent à 291,22 mg de phosphate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Sodium

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium ».

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de forme ovale, vert à vert clair, mesurant environ 18 mm x 10 mm, portant l'inscription « E T » sur une face, l'autre face étant lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'infection par le VIH-1 :

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 (voir rubrique 5.1).

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans (voir rubrique 5.1).

Prophylaxie pré-exposition (PrEP) :

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva doit être instauré par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg : un comprimé, une fois par jour.

Prévention de l'infection par le VIH chez les adultes : un comprimé, une fois par jour.

Des formulations distinctes d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sont disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH-1 s'il devient nécessaire d'arrêter l'administration ou de modifier la dose de l'un des composants d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Si une dose d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva est oubliée dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva doit être pris dès que possible et le traitement doit être poursuivi normalement. Si une dose d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva est

oubliée et que plus de 12 heures se sont écoulées, et si l'heure de la dose suivante est proche, la dose oubliée ne doit pas être prise et le traitement doit être poursuivi normalement.

En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva, le patient doit prendre un autre comprimé. En cas de vomissements plus d'une heure après la prise d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva, une autre dose ne doit pas être prise.

Populations particulières

Personnes âgées : aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale : l'emtricitabine et le ténofovir sont éliminés par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir augmente chez les sujets insuffisants rénaux (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Adultes insuffisants rénaux :

Chez les sujets présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 80 ml/min, Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels. Voir tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations de posologie chez les adultes insuffisants rénaux

	Traitement de l'infection par le VIH-1	Prophylaxie pré-exposition
Insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min)	Des données limitées issues d'études cliniques sont en faveur d'une administration d'emtricitabine et de ténofovir une fois par jour (voir rubrique 4.4).	Des données limitées issues d'études cliniques sont en faveur d'une administration d'emtricitabine et de ténofovir une fois par jour chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr de 60 à 80 ml/min. L'utilisation d'emtricitabine et de ténofovir n'est pas recommandée chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr < 60 ml/min car elle n'a pas été étudiée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min)	Il est recommandé d'administrer Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva toutes les 48 heures en se fondant sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues pour l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil après administration d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).	L'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva n'est pas recommandée dans cette population.
Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et patients hémodialysés	Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva n'est pas recommandé car les réductions de doses nécessaires ne peuvent être obtenues avec l'association fixe.	L'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva n'est pas recommandée dans cette population.

Patients pédiatriques insuffisants rénaux :

L'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de moins de 18 ans et insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique : aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale. Il est préférable qu'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva soit pris avec de la nourriture.

Les comprimés d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva peuvent être délités dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et administrés immédiatement après.

4.3. Contre-indications

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

Utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva en prophylaxie pré-exposition chez les sujets séropositifs au VIH-1 ou de statut virologique VIH-1 inconnu.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Transmission du VIH : Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Patients porteurs de souches du VIH-1 présentant des mutations

L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil doit être évitée chez les patients prétraités par antirétroviraux et porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R (voir rubrique 5.1).

Stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1

L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'est pas toujours efficace dans la prévention de l'acquisition du VIH-1. Le délai pour que la protection soit efficace après avoir débuté l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'est pas connu.

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva doit être utilisé dans la prophylaxie pré-exposition au VIH uniquement dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection au VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du risque d'infection (par exemple : usage correct et systématique de préservatifs, connaissance du statut sérologique du VIH-1, dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles).

Risque de résistance en cas d'infection par le VIH-1 non détectée :

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont le statut sérologique du VIH est contrôlé négatif (voir rubrique 4.3). Pendant la prise d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva dans la prophylaxie pré-exposition, le statut sérologique du VIH de ces sujets doit être contrôlé de nouveau à intervalles réguliers (par exemple : au moins tous les trois mois), en utilisant un test combiné antigène/anticorps.

L'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva seul ne constitue pas un traitement complet de l'infection au VIH-1 et des mutations de résistance au VIH-1 sont apparues chez les sujets prenant l'association d'emtricitabine et de ténofovir seule qui ont une infection au VIH-1 non détectée.

Si des symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë sont présents et si l'on suspecte des expositions récentes au VIH-1 (< 1 mois), l'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva doit être retardée d'au moins un mois et le statut VIH-1 doit être reconfirmé avant de débiter le traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva dans la prophylaxie pré-exposition.

Importance de l'observance :

Il doit être expliqué aux sujets non infectés par le VIH-1 de respecter strictement le schéma posologique recommandé d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva. L'efficacité de l'association d'emtricitabine et de ténofovir dans la diminution du risque d'acquisition du VIH-1 est fortement corrélée à l'observance comme cela a été démontré par les concentrations sanguines en médicament.

Patients infectés par le virus de l'hépatite B ou C

Les patients infectés par le VIH-1 atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC).

La tolérance et l'efficacité de l'association d'emtricitabine et de ténofovir dans la PrEP n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHB ou le VHC.

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Voir également *Utilisation avec le lédiripasvir et le sofosbuvir ou le sofosbuvir et le velpatasvir* ci-dessous.

Le ténofovir disoproxil est indiqué dans le traitement de l'infection par le VHB et l'emtricitabine a montré une activité contre le VHB dans les études pharmacodynamiques, mais la tolérance et l'efficacité de l'association d'emtricitabine et de ténofovir n'ont pas été spécifiquement établies pour le traitement de l'infection chronique à VHB.

L'arrêt du traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva chez les patients infectés par le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients infectés par le VHB arrêtant le traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. La pharmacocinétique du ténofovir a été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et aucune adaptation de la dose n'est apparue nécessaire. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. En raison du faible métabolisme hépatique et de l'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'une adaptation de la dose de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil soit nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients infectés par le VIH-1 ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Effets sur la fonction rénale et effets osseux chez les adultes

Effets sur la fonction rénale

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les sujets avant l'initiation du traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva dans l'infection au VIH-1 ou dans la prophylaxie pré-exposition.

Chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque rénaux, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines d'utilisation, après trois mois d'utilisation et tous les trois à six mois par la suite.

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

Voir également *Co-administration d'autres médicaments* ci-dessous.

Prise en charge de la fonction rénale chez les patients infectés par le VIH-1 :

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

La tolérance rénale de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min). Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min (voir rubrique 4.2). Les données limitées issues des études cliniques indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. Par ailleurs, lors d'une petite étude clinique, chez un sous-groupe de patients présentant une clairance de la créatinine de 50 à 60 ml/min et ayant reçu du ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine toutes les 24 heures, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées (voir rubrique 5.2). Par conséquent, une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est nécessaire lorsque l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil est utilisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 60 ml/min et leur fonction rénale doit être étroitement surveillée. Par ailleurs, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez les patients recevant l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil avec un intervalle prolongé entre les administrations. L'utilisation de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients qui nécessitent une hémodialyse car les réductions de dose nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Prise en charge de la fonction rénale dans laPrEP :

L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les sujets non infectés par le VIH-1 ayant une clairance de la créatinine < 60 ml/min. Par conséquent son utilisation n'est pas recommandée dans cette population. Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 60 ml/min chez tout patient recevant l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil doit être envisagée chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Effets osseux

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir rubrique 4.8). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Infection par le VIH-1 :

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, de légères diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. À 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant, le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil dans la PrEP :

Dans les études cliniques menées chez les sujets non infectés par le VIH-1, de légères diminutions de la DMO ont été observées. Dans une étude menée chez 498 hommes, les variations moyennes de la DMO à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale allaient de -0,4 % à -1,0 % au niveau de la hanche, du rachis, du col du fémur et du trochanter chez les hommes qui ont reçu quotidiennement l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil en prophylaxie (n = 247) par rapport au placebo (n = 251).

Effets sur la fonction rénale et effets osseux dans la population pédiatrique

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

Effets sur la fonction rénale

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

Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être évaluée avant l'initiation du traitement et doit être surveillée pendant le traitement comme chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir ci-dessus).

Prise en charge de la fonction rénale

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

Co-administration et risque de toxicité rénale

Les mêmes recommandations que celles chez l'adulte s'appliquent (voir Co-administration d'autres médicaments ci-dessus).

Insuffisance rénale

L'utilisation de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ne doit pas être initiée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et elle doit être arrêtée chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours du traitement par cette association.

Effets osseux

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

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero

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

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Infections opportunistes

Chez les patients infectés par le VIH-1, l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique adaptée par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH et les maladies associées demeure donc nécessaire.

Ostéonécrose

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

Co-administration d'autres médicaments

L'utilisation de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique (voir rubrique 4.5). S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil et d'agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH-1 traités par le ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil est administrée avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients infectés par le VIH-1 recevant le ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.5). Chez les patients infectés par le VIH-1 présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ne doit pas être administrée conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.5). L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administrée avec l'adéfovir dipivoxil.

Utilisation avec le lédipasvir et le sofosbuvir ou le sofosbuvir et le velpatasvir

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

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

Co-administration de ténofovir disoproxil et de didanosine :

Cette co-administration n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. L'administration concomitante de ténofovir disoproxil et de didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées, l'administration concomitante d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg et de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce chez des patients infectés par le VIH-1 lorsque le ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir, ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour. La lamivudine et l'emtricitabine étant deux agents structurellement proches et ayant une pharmacocinétique et une pharmacodynamie similaires, le même type de problèmes peut être attendu si l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil est administrée avec un troisième analogue nucléosidique.

Personnes âgées

L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Les sujets âgés de plus de 65 ans sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Excipients

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire « sans sodium ».

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

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

Etant donné que cette association contient de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces agents de façon individuelle peuvent se produire avec l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Lors de l'administration concomitante de ces deux molécules, les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre n'ont pas été modifiés par rapport à ceux obtenus avec les agents utilisés séparément.

Des études *in vitro* et des études d'interactions pharmacocinétiques ont montré que le potentiel d'interactions médiées par le CYP450 impliquant l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil et d'autres médicaments est faible.

Utilisation concomitante non recommandée

En tant qu'association fixe, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil ne doivent pas être co-administrés avec d'autres médicaments contenant l'un de ses composants à savoir l'emtricitabine, le ténofovir disoproxil, le ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine, tels que la lamivudine (voir rubrique 4.4). L'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administrée avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine : la co-administration de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et tableau 2).

Médicaments éliminés par voie rénale : l'emtricitabine et le ténofovir étant principalement éliminés par les reins, la co-administration de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

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

Autres interactions

Les interactions entre les composants de l'association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ou ses composants individuels et d'autres médicaments sont listées dans le tableau 2 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90 % sont indiqués entre parenthèses.

Tableau 2 : Interactions entre l'association fixe d'emtricitabine et de ténofovir ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/Ritonavir/Ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % (↓ 42 à ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 à ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 à ↑ 10) Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Darunavir/Ritonavir/Ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir : ASC : ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Lopinavir/Ritonavir/Ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 32 % (↑ 25 à ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 à ↑ 66)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
INTI		
Didanosine/Ténofovir disoproxil	La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter	La co-administration de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée (voir

	le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.	rubrique 4.4).
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Lamivudine/Ténofovir disoproxil	Lamivudine : ASC : ↓ 3 % (↓ 8 % à ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 à ↓ 12) C _{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 4 % (↓ 15 à ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 à ↑ 108) C _{min} : NC	La lamivudine et l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.4).
Éfavirenz/Ténofovir disoproxil	Éfavirenz : ASC : ↓ 4 % (↓ 7 à ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 2) C _{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 1 % (↓ 8 à ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 à ↑ 22) C _{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie de l'éfavirenz n'est nécessaire.
ANTI-INFECTIEUX		
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite B (VHB)		
Adéfovir dipivoxil/Ténofovir disoproxil	Adéfovir dipivoxil : ASC : ↓ 11 % (↓ 14 à ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 0) C _{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 2 % (↓ 5 à ↑ 0)	L'adéfovir dipivoxil et l'association d'emtricitabine et de ténofovir ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.4).

	<p>C_{max} : ↓ 1 % (↓ 7 à ↑ 6)</p> <p>C_{min} : NC</p>	
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC)		
<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Lédipasvir :</p> <p>ASC : ↑ 96 % (↑ 74 à ↑ 121)</p> <p>C_{max} : ↑ 68 % (↑ 54 à ↑ 84)</p> <p>C_{min} : ↑ 118 % (↑ 91 à ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 42 % (↑ 34 à ↑ 49)</p> <p>Atazanavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 63 % (↑ 45 à ↑ 84)</p> <p>Ritonavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 45 % (↑ 27 à ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↑ 47 % (↑ 37 à ↑ 58)</p> <p>C_{min} : ↑ 47 % (↑ 38 à ↑ 57)</p>	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Lédipasvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↓ 27 % (↓ 35 à ↓ 18)</p> <p>C_{max} : ↓ 37 % (↓ 48 à ↓ 25)</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p>	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas</p>

	<p>Darunavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ritonavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 48 % (↑ 34 à ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↑ 50 % (↑ 42 à ↑ 59)</p> <p>C_{max} : ↑ 64 % (↑ 54 à ↑ 74)</p> <p>C_{min} : ↑ 59 % (↑ 49 à ↑ 70)</p>	<p>été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Lédipasvir :</p> <p>ASC : ↓ 34 % (↓ 41 à ↓ 25)</p> <p>C_{max} : ↓ 34 % (↓ 41 à ↑ 25)</p> <p>C_{min} : ↓ 34 % (↓ 43 à ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Efavirenz :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↑ 98 % (↑ 77 à ↑ 123)</p> <p>C_{max} : ↑ 79 % (↑ 56 à ↑ 104)</p> <p>C_{min} : ↑ 163 % (↑ 137 à ↑ 197)</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) +</p>	<p>Lédipasvir :</p> <p>ASC : ↔</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition</p>

<p>Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007² : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % (↑ 31 à ↑ 50) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91 % (↑ 74 à ↑ 110)</p>	<p>accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007² : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Dolutégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir :</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>

	<p>ASC : ↑ 65 % (↑ 59 à ↑ 71)</p> <p>C_{max} : ↑ 61 % (↑ 51 à ↑ 72)</p> <p>C_{min} : ↑ 115 % (↑ 105 à ↑ 126)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 42 % (↑ 37 à ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir :</p> <p>ASC : ↑ 142 % (↑ 123 à ↑ 164)</p> <p>C_{max} : ↑ 55 % (↑ 41 à ↑ 71)</p> <p>C_{min} : ↑ 301 % (↑ 257 à ↑ 350)</p> <p>Atazanavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 39 % (↑ 20 à ↑ 61)</p> <p>Ritonavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↑ 29 % (↑ 15 à ↑ 44)</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir:</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↑ 55 % (↑ 43 à ↑ 68)</p> <p>C_{min} : ↑ 39 % (↑ 31 à ↑ 48)</p>	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la coadministration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↓ 28 % (↓ 34 à ↓ 20)</p> <p>C_{max} : ↓ 38 % (↓ 46 à ↓ 29)</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Velpatasvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↓ 24 % (↓ 35 à ↓ 11)</p> <p>C_{min} : ↔</p>	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la coadministration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas</p>

	<p>Darunavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ritonavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↑ 39 % (↑ 33 à ↑ 44)</p> <p>C_{max} : ↑ 55 % (↑ 45 à ↑ 66)</p> <p>C_{min} : ↑ 52 % (↑ 45 à ↑ 59)</p>	<p>été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↓ 29 % (↓ 36 à ↓ 22)</p> <p>C_{max} : ↓ 41 % (↓ 51 à ↓ 29)</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Velpatasvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↓ 30 % (↓ 41 à ↓ 17)</p> <p>C_{min} : ↑ 63 % (↑ 43 à ↑ 85)</p> <p>Lopinavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ritonavir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↔</p>	<p>L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la coadministration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).</p>

	<p>C_{max} : ↑ 42 % (↑ 27 à ↑ 57)</p> <p>C_{min} : ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Velpatasvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Raltégravir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↓ 21 % (↓ 58 à ↑ 48)</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↑ 40 % (↑ 34 à ↑ 45)</p> <p>C_{max} : ↑ 46 % (↑ 39 à ↑ 54)</p> <p>C_{min} : ↑ 70 % (↑ 61 à ↑ 79)</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée.</p> <p>L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↑ 38 % (↑ 14 à ↑ 67)</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Velpatasvir :</p> <p>ASC : ↓ 53 % (↓ 61 à ↓ 43)</p> <p>C_{max} : ↓ 47 % (↓ 57 à ↓ 36)</p> <p>C_{min} : ↓ 57 % (↓ 64 à ↓ 48)</p> <p>Éfavirenz :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Emtricitabine :</p>	<p>L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée.</p>

	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↑ 81 % (↑ 68 à ↑ 94)</p> <p>C_{max} : ↑ 77 % (↑ 53 à ↑ 104)</p> <p>C_{min} : ↑ 121 % (↑ 100 à ↑ 143)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Velpatasvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Rilpivirine :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↑ 40 % (↑ 34 to ↑ 46)</p> <p>C_{max} : ↑ 44 % (↑ 33 to ↑ 55)</p> <p>C_{min} : ↑ 84 % (↑ 76 to ↑ 92)</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↓ 19 % (↓ 40 à ↑ 10)</p> <p>GS-331007² :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↓ 23 % (↓ 30 à ↑ 16)</p> <p>Efavirenz :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Emtricitabine :</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.</p>

	<p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↔</p> <p>C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↔</p> <p>C_{max} : ↑ 25 % (↑ 8 à ↑ 45)</p> <p>C_{min} : ↔</p>	
Ribavirine/Ténofovir disoproxil	<p>Ribavirine :</p> <p>ASC : ↑ 26 % (↑ 20 à ↑ 32)</p> <p>C_{max} : ↓ 5 % (↓ 11 à ↑ 1)</p> <p>C_{min} : NC</p>	Aucune adaptation de la posologie de la ribavirine n'est nécessaire.
Agents antiviraux contre le virus de l'herpès		
Famciclovir/Emtricitabine	<p>Famciclovir :</p> <p>ASC : ↓ 9 % (↓ 16 à ↓ 1)</p> <p>C_{max} : ↓ 7 % (↓ 22 à ↑ 11)</p> <p>C_{min} : NC</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 1)</p> <p>C_{max} : ↓ 11 % (↓ 20 à ↑ 1)</p> <p>C_{min} : NC</p>	Aucune adaptation de la posologie du famciclovir n'est nécessaire.
Antimycobactériens		
Rifampicine/Ténofovir disoproxil	<p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↓ 12 % (↓ 16 à ↓ 8)</p> <p>C_{max} : ↓ 16 % (↓ 22 à ↓ 10)</p> <p>C_{min} : ↓ 15 % (↓ 12 à ↓ 9)</p>	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate/Éthinylestradiol/Ténofovir disoproxil	<p>Norgestimate :</p> <p>ASC : ↓ 4 % (↓ 32 à ↑ 34)</p> <p>C_{max} : ↓ 5 % (↓ 27 à ↑ 24)</p> <p>C_{min} : NC</p> <p>Ethinylestradiol :</p> <p>ASC : ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 0)</p> <p>C_{max} : ↓ 6 % (↓ 13 à ↑ 0)</p> <p>C_{min} : ↓ 2 % (↓ 9 à ↑ 6)</p>	Aucune adaptation de la posologie du norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Tacrolimus/Ténofovir disoproxil/Emtricitabine	<p>Tacrolimus :</p> <p>ASC : ↑ 4 % (↓ 3 à ↑ 11)</p> <p>C_{max} : ↑ 3 % (↓ 3 à ↑ 9)</p> <p>C_{min} : NC</p> <p>Emtricitabine :</p> <p>ASC : ↓ 5 % (↓ 9 à ↓ 1)</p>	Aucune adaptation de la posologie du tacrolimus n'est nécessaire.

	C_{max} : ↓ 11 % (↓ 17 à ↓ 5) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↑ 6 % (↓ 1 à ↑ 13) C_{max} : ↑ 13 % (↑ 1 à ↑ 27) C_{min} : NC	
ANTALGIQUES OPIOÏDES		
Méthadone/Ténofovir disoproxil	Méthadone : ASC : ↑ 5 % (↓ 2 à ↑ 13) C_{max} : ↑ 5 % (↓ 3 à ↑ 14) C_{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.

NC = non calculée.

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

² Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal sur l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'utilisation de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Il a été montré que l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances, de manière à éviter la transmission du virus au nouveau-né.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'effet de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine ou du ténofovir disoproxil sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent toutefois être informés que des vertiges ont été rapportés au cours de traitements par l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Infection par le VIH-1 : les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par l'emtricitabine et/ou le ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (12 %) et des diarrhées (7 %) dans une étude clinique randomisée ouverte chez l'adulte (GS-01-934, voir rubrique 5.1). Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil était comparable à celui qui a été observé lorsque chaque produit était administré avec d'autres agents antirétroviraux.

Prophylaxie pré-exposition : aucun nouvel effet indésirable lié à l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'a été identifié dans les deux études randomisées contrôlées *versus* placebo (iPrEX, Partners PrEP) au cours desquelles 2 830 adultes non infectés par le VIH-1 ont reçu l'association d'emtricitabine et de ténofovir une fois par jour en prophylaxie pré-exposition. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 71 semaines et de 87 semaines respectivement. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans le bras association d'emtricitabine et de ténofovir de l'étude iPrEX a été les céphalées (1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables dont la relation au traitement par les composants de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil a été considérée comme au moins possible, lors des études cliniques et depuis leur commercialisation chez les patients infectés par le VIH-1 sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés aux composants individuels de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Emtricitabine	Ténofovir disoproxil
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>		
Fréquent :	neutropénie	
Peu fréquent :	anémie ²	
<i>Affections du système immunitaire :</i>		
Fréquent :	réactions allergiques	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>		
Très fréquent :		hypophosphatémie ¹
Fréquent :	hyperglycémie, hypertriglycémie	
Peu fréquent :		hypokaliémie ¹
Rare :		acidose lactique
<i>Affections psychiatriques :</i>		
Fréquent :	insomnie, rêves anormaux	
<i>Affections du système nerveux :</i>		
Très fréquent :	céphalées	vertiges
Fréquent :	vertiges	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales :</i>		
Très fréquent :	diarrhée, nausées	diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent :	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie	douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent :		pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires :</i>		
Fréquent :	augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT,	augmentation des transaminases

	hyperbilirubinémie	
Rare :		stéatose hépatique, hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>		
Très fréquent :		rash
Fréquent :	éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) ³	
Peu fréquent :	angioœdème ³	
Rare :		angioœdème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>		
Très fréquent :	élévation de la créatine kinase	
Peu fréquent :		rhabdomyolyse ¹ , faiblesse musculaire ¹
Rare :		ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{1,3} , myopathie ¹
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>		
Peu fréquent :		augmentation de la créatinine, protéinurie, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi
Rare :		insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ³ , diabète insipide néphrogénique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>		
Très fréquent :		asthénie
Fréquent :	douleur, asthénie	

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

² Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

³ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées chez des adultes ou des études cliniques chez des patients pédiatriques infectés par le VIH menées sur l'emtricitabine, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 563) ou au ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale : l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients infectés par le VIH-1, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par

des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

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

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

Syndrome de Restauration Immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

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

Population pédiatrique

L'évaluation des effets indésirables associés à l'emtricitabine est basée sur les résultats de trois études pédiatriques (n = 169) réalisées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 4 mois à 18 ans traités par l'emtricitabine en association avec d'autres agents antirétroviraux, naïfs de tout traitement (n = 123) ou ayant reçu un traitement antérieur (n = 46). En plus des effets indésirables observés chez les adultes, une anémie (9,5 %) et une dyschromie cutanée (31,8 %) ont été observées plus fréquemment dans les études cliniques réalisées chez les patients pédiatriques que chez les adultes (voir rubrique 4.8, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*).

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

Des diminutions de la DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à moins de 18 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1 (âgés de 2 à 15 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans l'étude GS-US-104-0352, 89 patients pédiatriques avec un âge médian de 7 ans (intervalle : 2 à 15 ans) ont été exposés au ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de 313 semaines. Quatre des 89 patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m². Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le ténofovir disoproxil.

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

Sujets présentant une insuffisance rénale : le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les adultes présentant une insuffisance rénale traités par l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). L'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Teva n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC : le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil chez un nombre limité de patients VIH co-infectés par le VHB (n = 13) ou le VHC (n = 26) dans l'étude GS-01-934 était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH

sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement : chez les patients infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

En cas de surdosage le sujet devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité (voir rubrique 4.8) et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en œuvre.

On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, Antiviraux utilisés en association pour le traitement des infections à VIH, code ATC : J05AR03.

Mécanisme d'action

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et sur le virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir pouvaient être totalement phosphorylés lors de leur association au sein des cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des ADN polymérase de mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*.

Activité antivirale in vitro

Une activité antivirale synergique a été observée avec l'association de l'emtricitabine et du ténofovir *in vitro*. Des effets additifs à synergiques ont été observés lors d'études ayant associé l'emtricitabine ou le ténofovir à des inhibiteurs de protéase, et à des inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH.

Résistance

In vitro : une résistance a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la mutation M184V/I lors d'un traitement par emtricitabine ou de la mutation K65R lors d'un traitement par ténofovir. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine. Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAM) comprenant les mutations M41L ou

L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le ténofovir disoproxil.

In vivo – traitement du VIH-1 : au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée (GS-01-934) portant sur des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, un génotypage a été effectué sur des isolats plasmatiques de VIH-1 provenant de tous les patients ayant un ARN-VIH-1 supérieur à 400 copies/ml confirmé aux semaines 48, 96 ou 144, ou au moment de l'arrêt du médicament en cas de sortie d'étude précoce. Au cours des 144 semaines :

- La mutation M184V/I est survenue dans 2 isolats sur 19 (10,5 %) analysés provenant de patients du groupe emtricitabine/ténofovir disoproxil/éfavirenz, et dans 10 isolats sur 29 (34,5 %) analysés provenant du groupe lamivudine/zidovudine/éfavirenz ($p < 0,05$, test exact de Fisher comparant le groupe emtricitabine+ténofovir disoproxil au groupe lamivudine/zidovudine parmi tous les patients).
- Aucun des virus analysés ne contenait les mutations K65R ou K70E.
- Une résistance génotypique à l'éfavirenz, de façon prédominante la mutation K103N, s'est développée chez les virus de 13 patients sur 19 (68 %) du groupe emtricitabine/ténofovir disoproxil/éfavirenz, et chez les virus de 21 patients sur 29 (72 %) du groupe de comparaison.

In vivo – prophylaxie pré-exposition : des échantillons de plasma de sujets non infectés par le VIH-1 provenant des deux études cliniques, iPrEX et Partners PrEP, ont été analysés pour 4 variants du VIH-1 présentant des substitutions d'acides aminés (c'est-à-dire, K65R, K70E, M184V et M184I) qui peuvent potentiellement conférer une résistance au ténofovir ou à l'emtricitabine. Dans l'étude clinique iPrEX, aucun variant du VIH-1 exprimant K65R, K70E, M184V ou M184I n'a été détecté au moment de la séroconversion chez les sujets qui ont été infectés par le VIH-1 après leur inclusion dans l'étude. Chez 3 des 10 sujets qui présentaient une infection aiguë par le VIH au moment de l'inclusion dans l'étude, les mutations M184I et M184V du VIH ont été détectées chez les 2 sujets du bras association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil et chez 1 des 8 sujets du bras placebo.

Dans l'étude clinique Partners PrEP, aucun variant du VIH-1 exprimant K65R, K70E, M184V ou M184I n'a été détecté au moment de la séroconversion chez les sujets qui ont été infectés par le VIH-1 au cours de l'étude. Chez 2 des 14 sujets qui présentaient une infection aiguë par le VIH lors de l'inclusion dans l'étude, la mutation K65R du VIH a été détectée chez 1 sujet sur 5 dans le bras ténofovir disoproxil 245 mg et la mutation M184V du VIH (associée à une résistance à l'emtricitabine) a été détectée chez 1 sujet sur 3 dans le bras association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil.

Données cliniques

Traitement de l'infection par le VIH-1 : au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée (GS-01-934), des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont été traités soit selon un schéma posologique en une prise par jour par l'emtricitabine, le ténofovir disoproxil et l'éfavirenz ($n = 255$), soit par une combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine administrée deux fois par jour, et d'éfavirenz une fois par jour ($n = 254$). Les patients du groupe emtricitabine et ténofovir disoproxil ont reçu l'association emtricitabine/ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz de la semaine 96 à la semaine 144. Lors de l'entrée dans l'étude, les groupes randomisés présentaient des charges virales médianes d'ARN-VIH-1 comparables (5,02 et 5,00 \log_{10} copies/ml) et des taux de CD4 comparables (233 et 241 cellules/mm³). Le critère primaire d'efficacité de cette étude était l'obtention et le maintien de la charge virale d'ARN-VIH-1 < 400 copies/ml pendant 48 semaines. L'analyse secondaire des critères d'efficacité sur 144 semaines portaient sur la proportion des patients présentant des charges virales d'ARN-VIH-1 < 400 ou < 50 copies/ml, et la variation du taux de CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude.

Les données du critère primaire à 48 semaines ont montré une efficacité antivirale supérieure de la combinaison emtricitabine, ténofovir disoproxil et éfavirenz à celle de la combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine associée à de l'éfavirenz, voir tableau 4. Les données des critères secondaires à 144 semaines sont aussi présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données d'efficacité à 48 et 144 semaines issues de l'étude GS-01-934, où des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz

	GS-01-934		GS-01-934	
	Traitement pendant 48 semaines		Traitement pendant 144 semaines	
	Emtricitabine + ténofovir disoproxil + éfavirenz	Lamivudine + zidovudine + éfavirenz	Emtricitabine + ténofovir disoproxil + éfavirenz*	Lamivudine + zidovudine + éfavirenz
ARN VIH-1 < 400 copies/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
Valeur de <i>p</i>	0,002**		0,004**	
Différence (%) (IC à 95 %)	11 % (4 % à 19 %)		13 % (4 % à 22 %)	
ARN VIH-1 < 50 copies/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
Valeur de <i>p</i>	0,021**		0,082**	
Différence (%) (IC à 95 %)	9 % (2 % à 17 %)		8 % (-1 % à 17 %)	
Variation moyenne de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude (cellules/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Valeur de <i>p</i>	0,002 ^a		0,089 ^a	
Différence (%) (IC à 95 %)	32 (9 à 55)		41 (4 à 79)	

* Les patients recevant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz ont reçu de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz de la semaine 96 à 144.

** Valeur de *p* basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié pour le taux de CD4 à l'entrée dans l'étude

TLOVR = *Time to Loss of Virologic Response* (Délai jusqu'à la Perte de la Réponse Virologique)

^a : Test Van Elteren

Dans une étude clinique randomisée (M02-418), 190 adultes naïfs de tout traitement antirétroviral ont été traités une fois par jour par l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil en association au lopinavir/ritonavir administré une *versus* deux fois par jour. A 48 semaines, les proportions de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml étaient de 70 % et 64 % respectivement avec une et deux prises par jour de lopinavir/ritonavir. Les variations moyennes de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude ont été de +185 et +196 cellules/mm³ respectivement.

L'expérience clinique limitée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB suggère que le traitement par emtricitabine ou ténofovir disoproxil dans le cadre d'une association antirétrovirale ayant pour objectif le contrôle de l'infection par le VIH résulte en une réduction du taux d'ADN du VHB (réductions respectives de 3 log₁₀ et 4 à 5 log₁₀) (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie pré-exposition : l'étude iPrEX (CO-US-104-0288) a comparé l'administration de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ou d'un placebo chez 2 499 hommes (ou femmes transgenres) non infectés par le VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes et qui ont été considérés comme présentant un haut risque d'acquisition du VIH. Les sujets ont été suivis pendant 4 237 personnes-années. Les caractéristiques à l'inclusion sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Population de l'étude CO-US-104-0288 (iPrEX)

	Placebo (n = 1 248)	Association d'emtricitabine et de ténofovir (n = 1 251)
Âge (années), moyenne (ET)	27 (8,5)	27 (8,6)
Groupe ethnique, N (%)		
Noirs/Afro-américains	97 (8)	117 (9)
Blancs	208 (17)	223 (18)
Métis/Autres	878 (70)	849 (68)
Asiatiques	65 (5)	62 (5)
Hispaniques/Latino-américains, N (%)	906 (73)	900 (72)
Facteurs de risque sexuels lors de la sélection		
Nombre de partenaires au cours des 12 semaines précédentes, moyenne (ET)	18 (43)	18 (35)
RARNP au cours des 12 semaines précédentes, N (%)	753 (60)	732 (59)
RARNP avec partenaires VIH+ (ou statut inconnu) au cours des 6 mois précédents, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Ayant eu des rapports sexuels tarifés au cours des 6 mois précédents, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partenaire VIH+ connu au cours des 6 mois précédents, N (%)	32 (3)	23 (2)
Séroréactivité pour la syphilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1 240 (13)
Infection sérique par le virus Herpes simplex de type 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1 241 (37)
Leucocyte estérase positive dans les urines, N (%)	22 (2)	23 (2)

RARNP = rapport anal réceptif non protégé

Les incidences de séroconversion pour le VIH dans la population totale de l'étude et dans le sous-groupe rapportant des rapports anaux réceptifs non protégés sont présentées dans le tableau 6. L'efficacité a été fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée dans une étude cas-témoins par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament (tableau 7).

Tableau 6 : Efficacité dans l'étude CO-US-104-0288 (iPrEX)

	Placebo	Association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil	Valeur de $p^{a, b}$
Analyse ITTm			
Séroconversions / N	83 / 1 217	48 / 1 224	0,002
Réduction du risque relatif (IC à 95 %) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
RARNP dans les 12 mois précédant la sélection, analyse ITTm			
Séroconversions / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Réduction du risque relatif (IC à 95 %) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

^a Valeurs de p par test du log-rank. Les valeurs de p pour les RARNP se réfèrent à l'hypothèse nulle selon laquelle l'efficacité différerait entre les catégories de sous-groupes (RARNP, non-RARNP).

^b Réduction du risque relatif calculé pour la population ITTm d'après la séroconversion incidente, c.-à-d. survenant après l'inclusion et jusqu'à la première visite post-traitement (environ 1 mois après la dernière dispensation de médicament de l'étude).

Tableau 7 : Efficacité et observance dans l'étude CO-US-104-0288 (iPrEX, analyse cas-témoins appariés)

Cohorte	Médicament détecté	Médicament non détecté	Réduction du risque relatif (IC bilatéral à 95 %) ^a
Sujets positifs pour le VIH	4 (8 %)	44 (92 %)	94% (78 %, 99 %)
Témoins appariés négatifs pour le VIH	63 (44 %)	81 (56 %)	—

^a Réduction du risque relatif calculé sur la séroconversion incidente (après l'inclusion) à partir de la période de traitement en double aveugle et jusqu'à la fin de la période de suivi de 8 semaines. Les concentrations plasmatiques ou intracellulaires détectables de TDF-DP ont été évaluées uniquement dans les prélèvements des sujets randomisés dans le groupe association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil.

L'étude clinique Partners PrEP (CO-US-104-0380) a comparé l'administration de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil, du ténofovir disoproxil 245 mg ou d'un placebo au sein de couples hétérosexuels sérodiscordants chez 4 758 sujets non infectés par le VIH provenant du Kenya et de l'Ouganda. Les sujets ont été suivis pendant 7 830 personnes-années. Les caractéristiques lors de l'inclusion sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Population de l'étude CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1 584)	Ténofovir disoproxil 245 mg (n = 1 584)	Association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (n = 1 579)
Âge (années), médiane (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sexe, N (%)			
Hommes	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Femmes	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Caractéristiques principales du couple, N (%) ou médiane (Q1, Q3)			
Sujet marié à son/sa partenaire	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Nombre d'années de vie commune	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Nombre d'années depuis la connaissance du statut discordant	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

L'incidence de séroconversion pour le VIH est présentée dans le tableau 9. Le taux de séroconversion pour le VIH-1 était de 0,24/100 personnes-années d'exposition à l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil chez les hommes et de 0,95/100 personnes-années d'exposition à l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil chez les femmes. L'efficacité a été fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament et a été plus élevée chez les participants de la sous-étude qui ont reçu un accompagnement actif en matière d'observance et comme démontré dans le tableau 10.

Tableau 9 : Efficacité dans l'étude CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Ténofovir disoproxil 245 mg	Association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil
Séroconversions / N^a	52 / 1 578	17 / 1 579	13 / 1 576
Incidence pour 100 personnes-années (IC à 95 %)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Réduction du risque relatif (IC à 95 %)	—	67% (44 %, 81 %)	75% (55 %, 87 %)

^a Réduction du risque relatif calculé pour la cohorte ITTm d'après la séroconversion incidente (après l'inclusion). Les comparaisons des groupes recevant le médicament actif sont faites par rapport au placebo.

Tableau 10 : Efficacité et observance dans l'étude CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Quantification du médicament à l'étude	Nombre d'échantillons avec ténofovir détecté/nombre total (%)		Risque estimé pour la protection contre le VIH-1 : Détection versus Pas de détection du ténofovir	
	Cas	Cohorte	Réduction du risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
Groupe FTC/TDF ^a	3 / 12 (25 %)	375 / 465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Groupe TDF ^a	6 / 17 (35 %)	363 / 437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
	Participants à la sous-étude sur l'observance^b			
Sous-étude sur l'observance	Placebo	Ténofovir disoproxil 245 mg + association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil	Réduction du risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
Séroconversions / N ^b	14 / 404 (3,5 %)	0 / 745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a « Cas » = séroconvertis pour le VIH ; « Cohorte » = 100 sujets sélectionnés aléatoirement dans chacun des groupes ténofovir disoproxil 245 mg et association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil. Les concentrations plasmatiques détectables de ténofovir ont été évaluées uniquement dans les prélèvements des sujets randomisés au ténofovir disoproxil 245 mg ou à l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil.

^b Les participants à la sous-étude ont bénéficié d'un accompagnement en matière d'observance, par ex. des visites à domicile non annoncées et une comptabilisation des comprimés, ainsi qu'un accompagnement pour améliorer l'observance du traitement à l'étude.

Population pédiatrique

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil dans la population pédiatrique.

La sécurité et l'efficacité de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ont été établies à partir d'études réalisées avec l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil administrés seuls.

Études avec l'emtricitabine

Chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 4 mois, la majorité des patients prenant de l'emtricitabine ont atteint ou ont maintenu une suppression virologique complète pendant 48 semaines (89% ont atteint un taux ≤ 400 copies/ml de l'ARN du VIH 1 et 77 % ont atteint un taux ≤ 50 copies/ml de l'ARN du VIH 1).

Études avec le ténofovir disoproxil

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

Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de densité minérale osseuse (DMO) était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,004 et -0,809 au niveau du rachis lombaire et de -0,866 et -0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double-aveugle) étaient de -0,215 et -0,165

au niveau du rachis lombaire et de -0,254 et -0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. A la semaine 48, six adolescents du groupe ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4%). Parmi les 28 patients recevant un traitement par ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de -0,341 au niveau du rachis lombaire et de -0,458 pour l'ensemble du corps.

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

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

Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 104 semaines).

La sécurité et l'efficacité de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans le traitement de l'infection par le VIH-1 n'ont pas été établies. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le produit de référence contenant l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le VIH-1 et en prophylaxie pré-exposition (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil et d'une gélule d'emtricitabine dosée à 200 mg plus un comprimé pelliculé de ténofovir disoproxil dosé à 245 mg a été établie après administration d'une dose unique à des sujets sains à jeun. Après administration orale de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil à des sujets sains, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil ont été rapidement absorbés et ténofovir disoproxil a été converti en ténofovir. Les concentrations sériques en emtricitabine et ténofovir atteignent leur valeur maximale 0,5 à 3,0 h après une prise à jeun. L'administration de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil au cours d'un repas a retardé d'environ trois quarts d'heure l'obtention de la concentration maximale en ténofovir et provoqué l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} du ténofovir d'environ 35 % et 15 % quand l'association est administrée lors d'un repas riche ou léger en lipides respectivement, par rapport à une administration à jeun. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil avec de la nourriture.

Distribution

Après administration intraveineuse, les volumes de distribution de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre sont estimés à environ 1,4 l/kg et 800 ml/kg. Après administration orale d'emtricitabine ou de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir diffusent largement dans la plupart des tissus. La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 µg/ml. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Les études *in vitro* ont montré que ni le ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. L'emtricitabine et le ténofovir n'ont pas entraîné *in vitro* l'inhibition des médicaments métabolisés par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation de ces médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 ml/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente a été estimée à environ 307 ml/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 ml/min, ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Personnes âgées

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'emtricitabine ou le ténofovir chez les sujets âgés (de plus de 65 ans).

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir ne diffèrent pas en fonction du sexe.

Origine ethnique

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante due à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'emtricitabine. La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Population pédiatrique

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans). La pharmacocinétique du ténofovir à l'état d'équilibre a été évaluée chez 8 adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à < 18 ans) pesant ≥ 35 kg et chez 23 enfants infectés par le VIH-1 âgés de 2 à < 12 ans. L'exposition au ténofovir obtenue chez ces patients pédiatriques recevant des doses orales quotidiennes de 245 mg de ténofovir disoproxil ou de 6,5 mg/kg de poids corporel de ténofovir jusqu'à une dose maximale de 245 mg était similaire aux expositions obtenues chez les adultes recevant des doses de 245 mg de ténofovir disoproxil une fois par jour. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le ténofovir disoproxil chez les enfants âgés de moins de 2 ans. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 4 mois à 18 ans) a été comparable à celle observée chez l'adulte.

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques sont limitées concernant la co-administration d'emtricitabine et de ténofovir en formulations distinctes ou de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil chez des patients présentant une insuffisance rénale. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés principalement après administration d'une dose unique de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil chez des patients non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale était défini en fonction de la valeur initiale de la clairance de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale : ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère : ClCr = 50-79 ml/min ; insuffisance rénale modérée : ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min).

L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 (25 %) µg•h/ml chez les sujets ayant une fonction rénale normale à 20 (6 %) µg•h/ml, 25 (23 %) µg•h/ml et 34 (6 %) µg•h/ml chez les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère. L'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2 185 (12 %) ng•h/ml chez les patients ayant une fonction rénale normale à 3 064 (30 %) ng•h/ml, 6 009 (42 %) ng•h /ml et 15 985 (45 %) ng•h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

L'augmentation de l'intervalle d'administration de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée peut entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des C_{min} plus basses que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Chez des sujets à un stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, l'exposition moyenne à l'emtricitabine et au ténofovir a augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 72 heures atteignant 53 (19 %) µg•h/ml d'emtricitabine et sur 48 heures atteignant 42 857 (29 %) ng•h/ml de ténofovir.

Une petite étude clinique a été menée afin d'évaluer la tolérance, l'activité antivirale et la pharmacocinétique du ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale. Chez un sous-groupe de patients présentant une clairance de la créatinine initiale de 50 à 60 ml/min et ayant reçu une dose quotidienne unique, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées.

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

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des sujets non infectés par le VHB présentant divers degrés d'insuffisance hépatique. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les sujets infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH.

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l'ASC_{0-∞} du ténofovir ont été respectivement de 223 (34,8 %) ng/ml et 2 050 (50,8 %) ng•h/ml chez les sujets normaux contre respectivement 289 (46,0 %) ng/ml et 2 310 (43,5 %) ng•h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/ml et 2 740 (44,0 %) ng•h/ml chez ceux ayant une insuffisance hépatique sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Emtricitabine : Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

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

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

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

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

Association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil : Les études de génotoxicité et de toxicologie en administration répétée d'un mois ou moins avec l'association de ces deux composants n'ont pas montré d'exacerbation des effets toxiques par rapport aux études sur les composants administrés séparément.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : mannitol, cellulose microcristalline (E460), hypromellose faiblement substituée (E463), hypromellose (E464), fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage : poly(alcool vinylique) – partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), laque aluminique d'indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquette : 2 ans.

Flacon (PEHD) : 2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

Flacons : à conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes

Plaquette (OPA/Alu/PVC/Aluminium).

Plaquette (OPA/Alu/PE+déshydratant – Alu/PE)

Présentations disponibles : 30, 30 (30 x 1) et 90 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD avec fermeture de sécurité enfant

Flacon à parois renforcées en polyéthylène haute densité (PEHD), blanc opaque, de 100 ml comprenant une fermeture en polypropylène (PP) de 38 mm et 3 g de déshydratant en boîte.

Flacon à parois renforcées en polyéthylène haute densité (PEHD), blanc opaque, de 100 ml comprenant une fermeture en polypropylène (PP) de 38 mm et 4 g de tamis moléculaire.

Présentations disponibles : 30 et 90 (3 x 30) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 300 938 5 6 : 30 comprimés pelliculés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Aluminium).
- 34009 300 938 6 3 : 30 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/Alu/PVC/Aluminium).
- 34009 300 938 7 0 : 30 comprimés pelliculés sous plaquette (OPA/Alu/PE+déshydratant – Alu/PE).
- 34009 300 938 8 7 : 30 x 1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/Alu/PE+déshydratant – Alu/PE).
- 34009 550 332 9 5 : 90 comprimés pelliculés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Aluminium).
- 34009 550 333 0 1 : 90 comprimés pelliculés sous plaquette (OPA/Alu/PE+déshydratant – Alu/PE).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière ou par un médecin exerçant en CEGIDD, valable un an.
Renouvellement non restreint.