

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil, correspondant à 300,7 mg de succinate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 80 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés pelliculés d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sont bleus, ovales, biconvexes, de dimensions 20 mm x 10 mm.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

*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/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Si une dose d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. est oubliée dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. doit être pris dès que possible et le traitement doit être poursuivi normalement. Si une dose d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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/Tenofovir disoproxil Krka d.d., le patient doit prendre un autre comprimé. En cas de vomissements plus d'une heure après la prise d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 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). Chez les sujets présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 80 ml/min, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 sujets insuffisants rénaux**

	Traitement de l'infection par le VIH-1
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/ténofovir disoproxil une fois par jour (voir rubrique 4.4).
Insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min)	Il est recommandé d'administrer Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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).
Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et patients hémodialysés	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. n'est pas recommandé car les réductions de doses nécessaires ne peuvent être obtenues avec l'association fixe.

*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 d'emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2).

#### Mode d'administration

Voie orale. Il est préférable qu'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. soit pris avec de la nourriture.

Les comprimés d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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.

### **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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. doit être évité chez les patients prétraités par antirétroviraux et porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R (voir rubrique 5.1).

#### 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).

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 lédipasvir et le sofosbuvir* ci-dessous.

Le ténofovir (sous forme de 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 d'emtricitabine/ténofovir disoproxil n'ont pas été spécifiquement établies pour le traitement de l'infection chronique à VHB.

L'arrêt du traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. 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 Krka d.d. 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 d'emtricitabine/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 d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. 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

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).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les sujets avant l'initiation du traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d..

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.

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

La tolérance rénale d'emtricitabine/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 lorsqu'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. est utilisé 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. avec un intervalle prolongé entre les administrations. L'utilisation d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 d'emtricitabine et de ténofovir nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### 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.

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.

### 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. 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 Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients 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.

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. ne doit pas être administré 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). Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

#### *Utilisation avec le lédipasvir et le sofosbuvir*

Il a été montré que la co-administration de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir 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 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 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 Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. est administré avec un troisième analogue nucléosidique.

#### Personnes âgées

Emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudié 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 d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Étant donné qu'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. 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 Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d.. 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

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. ne doit pas être co-administré avec 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 4.4). Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

*Didanosine:* La co-administration d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. 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 d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. 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 d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. 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 emtricitabine/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 les composants individuels d'emtricitabine/ténofovir disoproxil et d'autres médicaments**



Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. (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 <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 à ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 à ↑ 10)  Ténofovir: ASC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>min</sub> : ↔  Ténofovir: ASC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ténofovir: ASC: ↑ 32% (↑ 25 à ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
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 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.	La co-administration d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Lamivudine/Ténofovir disoproxil	Lamivudine: ASC: ↓ 3 % (↓ 8 % à ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 à ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Ténofovir: ASC: ↓ 4 % (↓ 15 à ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 à ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	La lamivudine et l'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.4).
Éfavirenz/Ténofovir disoproxil	Éfavirenz: ASC: ↓ 4 % (↓ 7 à ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Ténofovir: ASC: ↓ 1 % (↓ 8 à ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 à ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Aucune adaptation de la posologie de l'éfavirenz n'est nécessaire.
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite B (VHB)</b>		
Adéfovir dipivoxil/Ténofovir disoproxil	Adéfovir dipivoxil: ASC: ↓ 11 % (↓ 14 à ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Ténofovir: ASC: ↓ 2 % (↓ 5 à ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7 à ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	L'adéfovir dipivoxil et Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.4).
<b>Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC)</b>		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
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.) <sup>1</sup>	<p>Lédipasvir: ASC: ↑ 96% (↑ 74 à ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 à ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 à ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 à ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 à ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 à ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ténofovir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 à ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 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>
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.) <sup>1</sup>	<p>Lédipasvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 27% (↓ 35 à ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 à ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 à ↑ 63)</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 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</p>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
	Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ténofovir: ASC: ↑ 50% (↑ 42 à ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 à ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 à ↑ 70)	alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Lédipasvir: ASC: ↓ 34% (↓ 41 à ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 à ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 à ↑ 24)  Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Éfavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ténofovir: ASC: ↑ 98% (↑ 77 à ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 à ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 à ↑ 197)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Lédipasvir:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ténofovir:</p> <p>ASC: ↑ 40% (↑ 31 à ↑ 50)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 à ↑ 110)</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).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 à ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 à ↑ 16)</p> <p>Éfavirenz:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ténofovir:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 à ↑ 45)</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p>	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Ribavirine/Ténofovir disoproxil	<p>Ribavirine:</p> <p>ASC: ↑ 26 % (↑ 20 à ↑ 32)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 5 % (↓ 11 à ↑ 1)</p> <p>C<sub>min</sub>: NC</p>	Aucune adaptation de la posologie de la ribavirine n'est nécessaire.
<b>Agents antiviraux contre le virus de l'herpès</b>		

<b>Médicament par classes thérapeutiques</b>	<b>Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C<sub>max</sub>, la C<sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)</b>	<b>Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)</b>
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: ASC: ↓ 9 % (↓ 16 à ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 22 à ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabine: ASC: ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20 à ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Aucune adaptation de la posologie du famciclovir n'est nécessaire.
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifampicine/Ténofovir disoproxil	Ténofovir: ASC: ↓ 12 % (↓ 16 à ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22 à ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12 à ↓ 9)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Norgestimate/Éthinylestradiol/ Ténofovir disoproxil	Norgestimate: ASC: ↓ 4 % (↓ 32 à ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27 à ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Éthinylestradiol: ASC: ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13 à ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9 à ↑ 6)	Aucune adaptation de la posologie du norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Tacrolimus/Ténofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: ASC: ↑ 4 % (↓ 3 à ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3 à ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabine: ASC: ↓ 5 % (↓ 9 à ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17 à ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Ténofovir: ASC: ↑ 6 % (↓ 1 à ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 à ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Aucune adaptation de la posologie du tacrolimus n'est nécessaire.
<b>ANTALGIQUES OPIOÏDES</b>		
Méthadone/Ténofovir disoproxil	Méthadone: ASC: ↑ 5 % (↓ 2 à ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3 à ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.

NC = non calculée.

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

<sup>2</sup> 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, la prescription d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ne doit pas être utilisé 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 d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 sujets 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

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 (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.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables dont la relation au traitement par le ténofovir disoproxil et l'emtricitabine 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 d'organe et en fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés  $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ou rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Tableau 3: Tableau récapitulatif des effets indésirables associés au ténofovir disoproxil et à l'emtricitabine 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 <sup>2</sup>	
<i>Affections du système immunitaire:</i>		
Fréquent:	réaction allergique	

Fréquence	Emtricitabine	Ténofovir disoproxil
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>		
Très fréquent:		hypophosphatémie <sup>1</sup>
Fréquent:	hyperglycémie, hypertriglycéridémie	
Peu fréquent:		hypokaliémie <sup>1</sup>
Rare:		acidose lactique
<i>Affections psychiatriques:</i>		
Fréquent:	insomnie, rêves anormaux	
<i>Troubles 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'amyase, y compris de l'amyase 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, hyperbilirubinémie	augmentation des transaminases
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) <sup>2</sup>	
Peu fréquent:	angioedème <sup>3</sup>	
Rare:		angioedème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques:</i>		
Très fréquent:	élévation de la créatine kinase	
Peu fréquent:		rhabdomyolyse <sup>1</sup> , faiblesse musculaire <sup>1</sup>
Rare:		ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) <sup>1,3</sup> , myopathie <sup>1</sup>
<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) <sup>3</sup> , diabète insipide néphrogénique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>		
Très fréquent:		asthénie
Fréquent:	douleur, asthénie	

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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:* Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubrique 4.4). 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'utilisation d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

#### Autres populations particulières

*Sujets présentant une insuffisance rénale:* Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les sujets présentant une insuffisance rénale recevant du Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

*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 – voir Annexe V.

#### 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antiviraux à usage systémique; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. 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 polymérases 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 (TAMs) 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'efavirenz, 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.

#### Données cliniques

Au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée (GS-01-934), des patients 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'efavirenz ( $n=255$ ), soit par une combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine administrée deux fois par jour, et d'efavirenz une fois par jour ( $n=254$ ). Les patients du groupe emtricitabine et ténofovir disoproxil ont reçu de l'Emtricitabine/ténofovir disoproxil et de l'efavirenz 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/mm<sup>3</sup>). 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 efavirenz à celle de la combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine associée à de l'efavirenz, 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'efavirenz**

	GS-01-934 Traitement pendant 48 semaines		GS-01-934 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)
p	0,002**		0,004**	
Différence (%) (IC 95%)	11% (4% à 19%)		13% (4% à 22%)	
ARN VIH-1 $< 50$ copies/ml	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)

(TLOVR)				
p	0,021**		0,082**	
Différence (%) (IC 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 <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Différence (IC 95%)	32 (9 à 55)		41 (4 à 79)	

\* Les patients recevant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil et de l'émtricitabine/ténofovir disoproxil et de l'émtricitabine/ténofovir disoproxil de la semaine 96 à 144.

\*\* p basé 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. À 48 semaines, les proportions de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml étaient de 70% et 64% respectivement. Les variations moyennes de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude ont été de +185 et +196 cellules/mm<sup>3</sup> 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 log<sub>10</sub> et 4 à 5 log<sub>10</sub>) (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'emtricitabine/ténofovir disoproxil dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé d'emtricitabine/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 d'emtricitabine/ténofovir disoproxil à des sujets sains, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil ont été rapidement absorbés et le 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 d'emtricitabine/ténofovir disoproxil au cours d'un repas riche ou léger en lipides 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<sub>max</sub> du ténofovir d'environ 35% et 15% respectivement par rapport à une administration à jeun. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre de préférence Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 patients 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'emtricitabine/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 disoproxil 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 d'emtricitabine/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 sujets 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 sujets 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 sujets 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 sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

L'augmentation de l'intervalle d'administration d'emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale modérée peut entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des C<sub>min</sub> 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.

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les sujets 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 patients infectés par le VIH.

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des sujets 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<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-∞</sub> 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 des 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 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 une étude de toxicité péri- et postnatale 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Noyau*:

Amidon pré-gélatinisé  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Stéaryle fumarate de sodium  
Acide stéarique

*Pelliculage*:

Hypromellose 5 cP  
Dioxyde de titane (E171)

Macrogol  
Laque aluminique d'indigotine (E132)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Péremption après première ouverture du flacon : 1 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

*Plaquette:*

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

Conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

*Flacon HDPE:*

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité et de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

*Plaquette:*

Plaquettes OPA/Alu/PE+DES/ - Aluminium

Boîtes de 28 et 84 comprimés pelliculés.

*Flacon HDPE:*

Flacon en polyéthylène haute densité (HDPE) fermeture en polypropylène avec un déshydratant de gel de silice.

Boîtes de 30 comprimés pelliculés (1 x 30) et 90 comprimés pelliculés (3 x 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenie

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*Plaquette:*

28 comprimés pelliculés: EU/1/17/1182/001

84 comprimés pelliculés: EU/1/17/1182/003

*Flacon:*

30 comprimés pelliculés: EU/1/17/1182/002

90 (30x3) comprimés pelliculés: EU/1/17/1182/004



**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation: 28 avril 2017

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenie

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. chez des patients adultes recevront un dossier d'information pour le médecin comportant le Résumé des Caractéristiques du Produit et une brochure éducationnelle appropriée, telle que décrite ci-dessous:

## **Brochure éducationnelle sur l'atteinte rénale pour les patients traités pour le VIH:**

La brochure éducationnelle sur l'atteinte rénale pour les patients traités pour le VIH doit inclure les messages clés suivants:

- il existe un risque accru de maladie rénale associé aux médicaments contenant du ténofovir disoproxil comme Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. chez les patients infectés par le VIH;
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale que s'il est jugé que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels;
- l'utilisation d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques. Dans le cas d'utilisation d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. avec des médicaments néphrotoxiques, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite selon la périodicité recommandée;
- la fonction rénale des patients doit être évaluée avant d'instaurer le traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.;
- l'importance de la surveillance régulière de la fonction rénale au cours du traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.;
- la périodicité recommandée pour la surveillance de la fonction rénale en tenant compte de la présence ou de l'absence de facteurs de risque supplémentaires d'insuffisance rénale;
- des instructions sur l'utilisation de la règle de calcul pour déterminer la clairance de la créatinine.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE/plaquettes et flacons**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimés pelliculés

Emtricitabine/ténofovir disoproxil

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (correspondant à 300,7 mg de succinate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté.

Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

*Plaquettes:*

28 comprimés pelliculés

84 comprimés pelliculés

*Flacon:*

30 comprimés pelliculés

90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

*Flacon:*

Péremption après première ouverture du flacon: 1 mois.

Date d'ouverture: \_\_\_\_\_

## **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

*Plaquette:*

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

Conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

*Flacon:*

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité et de la lumière.

## **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

## **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

## **12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*Plaquette:*

28 comprimés pelliculés: EU/1/17/1182/001

84 comprimés pelliculés: EU/1/17/1182/003

*Flacon:*

30 comprimés pelliculés: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) comprimés pelliculés: EU/1/17/1182/004

## **13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

## **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

## **15. INDICATIONS D'UTILISATION**

## **16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

## **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**



Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE (OPA/Alu/PE+DES–Alu)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimés pelliculés

Emtricitabine/ténofovir disoproxil

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ÉTIQUETAGE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimés pelliculés

Emtricitabine/ténofovir disoproxil

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (correspondant à 300,7 mg de succinate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté.

Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Péremption après première ouverture du flacon: 1 mois.

Date d'ouverture: \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité et de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

## **B. NOTICE**

## Notice: Information de l'utilisateur

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimés pelliculés** Emtricitabine/ténofovir disoproxil

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Comment prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. et dans quels cas est-il utilisé**

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contient deux substances actives, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil.** Ces deux substances actives sont des médicaments *antirétroviraux* qui sont utilisés pour traiter l'infection par le VIH. L'emtricitabine est un *inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse* et le ténofovir est un *inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse*. Tous deux sont toutefois généralement appelés INTI et agissent en interférant avec le mécanisme d'action d'une enzyme (la transcriptase inverse), essentiel à la reproduction du virus.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)** chez les adultes âgés de 18 ans et plus.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. peut être administré à la place de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil pris séparément aux mêmes doses.

**Les personnes séropositives pour le VIH peuvent toujours transmettre le virus**, même lorsqu'elles prennent ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise d'un traitement antirétroviral efficace. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

**Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH.** Pendant votre traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., vous pourrez quand même développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

**Ne prenez jamais Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. si vous êtes allergique à l'emtricitabine, au ténofovir, au succinate de ténofovir disoproxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.**

→ Si cela s'applique à votre cas, prévenez immédiatement votre médecin.

### Avertissements et précautions

#### Pendant la prise d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pour traiter l'infection par le VIH:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. peut avoir un effet sur vos reins.** Avant et pendant le traitement, votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin d'évaluer votre fonction rénale. Veuillez informer votre médecin si vous avez une maladie rénale ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux. Si vous avez une maladie rénale, votre médecin pourra vous conseiller d'arrêter de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ou, si vous êtes déjà infecté(e) par le VIH, de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. moins fréquemment. L'utilisation d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. n'est pas recommandée si vous avez une maladie rénale sévère ou si vous êtes sous dialyse.
- Des problèmes osseux (conduisant parfois à des fractures) peuvent également se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).
- **Veillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients infectés par le VIH ayant une maladie du foie (y compris une hépatite chronique B ou C) et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B ou C, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté.
- **Vous devez connaître votre statut sérologique pour le virus de l'hépatite B (VHB)** avant de commencer à prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Si vous présentez une infection par le VHB, il y a un risque important de problèmes hépatiques lorsque vous arrêtez de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., que vous soyez ou non co-infecté(e) par le VIH. Il est important de ne pas arrêter de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sans en parler à votre médecin: voir rubrique 3, *N'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*
- **Si vous avez plus de 65 ans, veuillez en informer votre médecin.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans.
- **Si vous présentez une intolérance au lactose, veuillez en informer votre médecin** (voir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contient du lactose ci-après dans cette rubrique).

### Enfants et adolescents

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### Autres médicaments et Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**Ne prenez pas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.** si vous prenez déjà des médicaments contenant les composants d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil) ou tout autre médicament antiviral contenant du ténofovir alafénamide, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

**Prise d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. avec d'autres médicaments qui peuvent endommager vos reins:** Il est très important d'informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, entre autres

- aminosides (pour le traitement d'une infection bactérienne)
- amphotéricine B (pour le traitement d'une mycose)
- foscarnet (pour le traitement d'une infection virale)
- ganciclovir (pour le traitement d'une infection virale)
- pentamidine (pour le traitement des infections)
- vancomycine (pour le traitement d'une infection bactérienne)
- interleukine-2 (pour traitement d'un cancer)
- cidofovir (pour le traitement d'une infection virale)
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, pour le soulagement des douleurs osseuses et musculaires)

Si vous prenez un autre médicament antiviral appelé un inhibiteur de protéase pour traiter l'infection par le VIH, votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin de surveiller étroitement votre fonction rénale.

**Il est aussi important que vous informiez votre médecin**, si vous prenez du lédipasvir/sofosbuvir pour traiter une infection par le virus de l'hépatite C.

**Prise d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. avec d'autres médicaments contenant de la didanosine (pour le traitement de l'infection par le VIH):** La prise d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en même temps que d'autres médicaments antiviraux contenant de la didanosine peut augmenter les concentrations de la didanosine dans votre sang et peut abaisser votre taux de CD4. De rares cas d'inflammation du pancréas, ainsi que d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) entraînant parfois la mort, ont été rapportés lorsque des médicaments contenant du ténofovir disoproxil et de la didanosine étaient pris en même temps. Votre médecin considérera avec prudence s'il convient de vous traiter par une association de ténofovir et de didanosine.

→ **Informez votre médecin** si vous prenez l'un de ces médicaments. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou vous pourriez prendre tout autre médicament.

#### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. avec des aliments et boissons**

- Dans la mesure du possible, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. doit être pris avec de la nourriture.

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Bien qu'il existe un nombre limité de données cliniques sur l'utilisation d'emtricitabine/ténofovir disoproxil chez la femme enceinte, on ne l'utilise habituellement pas pendant la grossesse à moins que ce ne soit indispensable.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter une grossesse pendant le traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Si vous êtes enceinte, ou si vous envisagez une grossesse, discutez avec votre médecin des bénéfices et des risques éventuels du traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., pour vous et votre enfant.

Si vous avez pris Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.



- **N'allaites pas pendant le traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** En effet, les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel humain.
- D'une manière générale, les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH au nouveau-né via le lait.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. peut provoquer des vertiges. Si des vertiges surviennent au cours du traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., **il est déconseillé de conduire** et d'utiliser certains outils ou machines.

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contient du sodium**

Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose, c'est-à-dire sans « sodium ».

## **3. Comment prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.** Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **La dose recommandée d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. est:**

- **Adulte:** un comprimé par jour. Dans la mesure du possible, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. doit être pris avec de la nourriture.

Si vous avez des difficultés particulières à avaler, vous pouvez écraser le comprimé au moyen d'une cuillère. Mélangez alors la poudre avec environ 100 ml (un demi-verre) d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin, et buvez immédiatement.

- **Prenez toujours la dose indiquée par votre médecin** afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans avoir consulté auparavant votre médecin.
- Votre médecin vous prescrira Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. avec d'autres antirétroviraux. Veuillez lire la notice des autres antirétroviraux pour savoir comment prendre ces médicaments.

Si vous avez des questions sur la façon d'éviter de contaminer d'autres personnes, adressez-vous à votre médecin.

### **Si vous avez pris plus d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris accidentellement plus que la dose d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. prescrite par votre médecin, contactez votre médecin ou le plus proche service d'urgences pour demander conseil. Conservez le flacon des comprimés pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

### **Si vous oubliez une dose d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Il est important de ne pas oublier une dose d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Si vous vous en rendez compte dans les 12 heures** qui suivent l'heure à laquelle vous prenez habituellement Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., prenez le comprimé, de préférence avec de la nourriture, dès que possible. Puis, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si vous vous en rendez compte 12 heures ou plus** après l'heure à laquelle vous prenez habituellement Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante, de préférence avec de la nourriture, à l'heure habituelle.

**Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**, prenez un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

**Si vous arrêtez de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- L'arrêt des comprimés peut réduire l'efficacité du traitement anti-VIH recommandé par votre médecin.

→ **N'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sans consulter votre médecin.**

- **Si vous avez une hépatite B**, il est particulièrement important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sans en parler avant avec votre médecin. Vous pourriez nécessiter des analyses de sang pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Chez certains patients souffrant d'une maladie du foie à un stade avancé ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car il pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite, susceptible d'engager le pronostic vital.

→ **Informez immédiatement votre médecin** de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à votre hépatite B.

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Effets indésirables graves éventuels:**

- **L'acidose lactique** (excès d'acide lactique dans le sang) est un effet indésirable rare mais potentiellement fatal. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes, en particulier si elles sont en surpoids, et chez les personnes ayant une maladie du foie. Les symptômes suivants peuvent être des signes d'acidose lactique:
  - Respiration profonde et rapide
  - Somnolence
  - Envie de vomir (nausées), vomissements
  - Maux d'estomac

→ **Si vous pensez que vous avez une acidose lactique, consultez un médecin immédiatement.**

- **Signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients ayant une infection avancée par le VIH (SIDA) et des antécédents d'infections opportunistes (infections survenant chez les personnes ayant un système immunitaire affaibli), des signes et symptômes d'inflammation dus à des infections précédentes peuvent apparaître peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant ainsi de lutter contre les infections précédentes, même sans symptômes apparents.

- **Des maladies auto-immunes** (lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme), peuvent également survenir après le début du traitement de l'infection par le VIH. Les maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement. Soyez vigilant(e) aux symptômes d'infection ou à d'autres symptômes, tels que:
  - Faiblesse musculaire
  - Faiblesse commençant dans les mains et les pieds et remontant vers le tronc
  - Palpitations, tremblements ou hyperactivité

→ **Si vous présentez ces symptômes ou d'autres symptômes d'inflammation ou d'infection, consultez immédiatement un médecin.**

#### **Effets indésirables éventuels:**

##### **Effets indésirables très fréquents**

*(pouvant affecter plus d' 1 personne sur 10)*

- Diarrhées, vomissements, envie de vomir (nausées)
- Vertiges, maux de tête
- Éruption cutanée
- Sensation de faiblesse

*Des analyses peuvent également montrer:*

- Diminution du taux de phosphate dans le sang
- Augmentation de la créatine kinase

##### **Effets indésirables fréquents**

*(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)*

- Douleurs, maux d'estomac
- Difficulté à dormir, rêves anormaux
- Problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas, sensation de ballonnement, flatulences
- Éruptions cutanées (comprenant des boutons rouges ou des taches avec parfois des ampoules et un gonflement de la peau) qui peuvent être une réaction allergique, démangeaisons, modifications de la couleur de la peau y compris l'apparition de taches sombres sur la peau
- Autres réactions allergiques, par exemple respiration sifflante, œdème (gonflement) ou sensation d'ébriété

*Des examens peuvent également montrer:*

- Une diminution du nombre de globules blancs (une réduction du nombre de globules blancs peut vous rendre plus vulnérable aux infections)
- Une augmentation des triglycérides (acides gras), de la bile ou du sucre dans le sang
- Des troubles du foie et du pancréas

##### **Effets indésirables peu fréquents**

*(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)*

- Douleurs dans l'abdomen (ventre) dues à une inflammation du pancréas
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Anémie (faible nombre de globules rouges)
- Altération des muscles, douleurs ou une faiblesse musculaires pouvant se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales

*Des examens peuvent également montrer:*

- Diminution du taux de potassium dans le sang
- Augmentation du taux de créatinine dans votre sang
- Modifications de votre urine

##### **Effets indésirables rares**

(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Acidose lactique (voir *Effets indésirables graves éventuels*)
- Stéatose hépatique (surcharge graisseuse du foie)
- Jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil, démangeaisons ou douleurs dans l'abdomen (ventre) dus à une inflammation du foie
- Inflammation des reins, urines très abondantes et sensation de soif, insuffisance rénale, lésions des cellules tubulaires rénales.
- Fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures)
- Mal de dos dû à des problèmes rénaux

Les lésions au niveau des cellules tubulaires rénales peuvent être associées à une altération des muscles, une fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures), des douleurs musculaires, une faiblesse musculaire et une diminution du taux de potassium ou de phosphate dans le sang.

→ **Si vous présentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus ou si l'un des effets indésirables devient grave**, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

La fréquence des effets indésirables suivants est indéterminée.

- **Problèmes osseux.** Certains patients prenant une association d'antirétroviraux, tels qu'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., peuvent développer une maladie osseuse appelée *ostéonécrose* (mort du tissu osseux causée par le manque d'irrigation sanguine dans l'os). La prise de ce type de médicament pendant une longue période, la prise de corticoïdes, la consommation d'alcool, l'affaiblissement du système immunitaire et le surpoids peuvent constituer des facteurs de risque de développer cette maladie. Les signes de l'ostéonécrose sont:
  - Raideur articulaire
  - Sensibilité et douleurs articulaires (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule)
  - Mouvements difficiles

→ **Si vous présentez l'un de ces symptômes, informez votre médecin.**

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et du glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et de votre mode de vie. Concernant l'augmentation des lipides, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

#### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

##### *Plaquette*

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

Conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

##### *Flacon*

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Péremption après première ouverture du flacon: 1 mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Les substances actives sont l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil.  
Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (correspondant à 300,7 mg de succinate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.
- Les autres composants sont:  
*Noyau du comprimé:* amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarilfumarate sodique, acide stéarique.  
*Pelliculage:* hypromellose 5 cP, dioxyde de titane (E171), macrogol, laque aluminique d'indigotine (E132). Voir section 2 « Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contient du lactose ».

### **Qu'est-ce qu'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sont bleus, ovales, biconvexes, de dimensions 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. est disponible en boîte de 28 et 84 comprimés pelliculés sous plaquettes.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. est aussi disponible en flacon de 30 comprimés pelliculés, fermeture en plastique, avec un déshydratant de gel de silice qui aide à protéger vos comprimés.

Les boîtes suivantes sont disponibles: boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

### **Fabricant:**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### **България**

КРКА България ЕООД

### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)203 751 1888

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.