

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/10 mg, comprimés pelliculés
Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/25 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés à 200 mg/10 mg

Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide, correspondant à 10 mg de ténofovir alafénamide.

Comprimés pelliculés à 200 mg/25 mg

Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide, correspondant à 25 mg de ténofovir alafénamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés à 200 mg/10 mg

Comprimé pelliculé biconvexe, à bord biseauté, de forme rectangulaire, de couleur grise, (environ 15 mm × 7 mm), portant, sur une face du comprimé, l'inscription « ET 1 » et V sur l'autre face.

Comprimés pelliculés à 200 mg/25 mg

Comprimé pelliculé biconvexe, à bord biseauté, de forme rectangulaire, de couleur bleue (environ 15 mm × 7 mm), portant, sur une face du comprimé, l'inscription « ET 2 » et V sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être administré comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis en fonction du troisième agent inclus dans le traitement anti-VIH

Dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis	Troisième agent inclus dans le traitement anti-VIH (voir rubrique 4.5)
Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200/10 mg une fois par jour	Atazanavir avec ritonavir ou cobicistat Darunavir avec ritonavir ou cobicistat ¹ Lopinavir avec ritonavir
Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200/25 mg une fois par jour	Dolutégravir, éfavirenz, maraviroc, névirapine, rilpivirine, raltégravir

¹ Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200/10 mg associé à 800 mg de darunavir et à 150 mg de cobicistat, administrés sous forme d’association à dose fixe, a été étudié chez des patients naïfs de traitement (voir rubrique 5.1).

Doses oubliées

Si le patient oublie de prendre une dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis et s’en aperçoit dans les 18 heures suivant l’heure de prise habituelle, il doit prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis dès que possible et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis et s’en aperçoit plus de 18 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l’heure suivant la prise d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis, il doit prendre un autre comprimé.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis n’est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis n’est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d’au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 mL/min. Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être interrompu chez les patients dont la ClCr estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (voir rubrique 5.2).

Aucune adaptation de la dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis n’est nécessaire chez les adultes atteints d’insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique. Toutefois, le traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit généralement être évité, mais peut être utilisé chez ces patients si les bénéfices potentiels sont considérés comme étant supérieurs aux risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les jours d’hémodialyse, Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être administré après l’hémodialyse.

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être évité chez les patients présentant une ClCr ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min ou < 15 mL/min non placés sous hémodialyse chronique car la sécurité d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis n’a pas été établie dans ces populations.

Il n’existe aucune donnée permettant d’émettre des recommandations de posologie chez les enfants de moins de 18 ans atteints d’insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis n’est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant < 35 kg n’ont pas encore été établies. Aucune donnée n’est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être pris une fois par jour avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). En raison du goût amer, il est recommandé que le comprimé pelliculé ne soit pas croqué ou écrasé.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler le comprimé entier, il est possible de couper le comprimé en deux et les deux moitiés doivent être prises l'une après l'autre, pour s'assurer que la dose complète est prise immédiatement.

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

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

Les patients 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.

La sécurité et l'efficacité d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établies.

Le ténofovir alafénamide est actif contre le virus de l'hépatite B (VHB). L'arrêt du traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement.

Maladie hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients 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(e).

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, 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. À titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Patients dont le VIH-1 est porteur de mutations

L'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être évitée chez les patients précédemment traités par des antirétroviraux dont le VIH-1 est porteur de la mutation K65R (voir rubrique 5.1).

Trithérapie d'analogues nucléosidiques

Des taux élevés d'échec virologique et l'apparition d'une résistance à un stade précoce ont été signalés lorsque le ténofovir disoproxil a été associé à la lamivudine et à l'abacavir ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine dans le cadre d'un traitement en prise quotidienne unique. Par conséquent, les mêmes problèmes peuvent être observés si Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est administré avec un troisième analogue nucléosidique.

Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH 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 à se mouvoir.

Néphrotoxicité

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de tubulopathie rénale proximale, ont été rapportés après commercialisation avec des produits contenant du ténofovir alafénamide. Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant, ou à l'instauration du traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis. Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale est également recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. L'arrêt d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être envisagé chez les patients présentant une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de tubulopathie rénale proximale.

Patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit en général être évité, mais peut être utilisé chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 4.2). Dans une étude portant sur l'emtricitabine + le ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir + le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe en comprimé (E/C/F/TAF) chez des adultes infectés par le VIH-1 atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique, l'efficacité a été maintenue jusqu'à 48 semaines, mais l'exposition à l'emtricitabine était significativement plus élevée que chez les patients dont la fonction rénale était normale. Bien qu'aucun nouveau problème de sécurité n'ait été identifié, les conséquences d'une exposition accrue à l'emtricitabine restent incertaines (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Co-administration d'autres médicaments

La co-administration d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis avec certains anticonvulsivants (p. ex., carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne), certains antimycobactériens (p. ex., rifampicine, rifabutine, rifapentine), le millepertuis et les inhibiteurs de protéase (IP) du VIH autres que l'atazanavir, le lopinavir et le darunavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis ne doit pas être administré conjointement avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de l'emtricitabine, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis ne doit pas être administré conjointement avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de l'emtricitabine, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Emtricitabine

Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible. La co-administration d'emtricitabine avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de l'emtricitabine et/ou celles du médicament co-administré. Les médicaments diminuant la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments altérant fortement l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent provoquer des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide. Avec les médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité de la P-gp (p. ex., rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital), une réduction de l'absorption du ténofovir alafénamide et donc une diminution de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide peut être attendue, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide et à l'apparition de résistance. En cas de co-administration d'emtricitabine/ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments qui inhibent l'activité de la P-gp et de la BCRP (p. ex., cobicistat, ritonavir, ciclosporine), une augmentation de l'absorption et de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide peut être attendue. D'après les données issues d'une étude *in vitro*, la co-administration du ténofovir alafénamide et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (fébuxostat, p. ex.) ne devrait pas augmenter l'exposition systémique au ténofovir *in vivo*.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. *In vivo*, ce n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A. *In vitro*, le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

Autres interactions

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 humaine. On ne sait pas si le ténofovir alafénamide est un inhibiteur des autres enzymes UGT. *In vitro*, l'emtricitabine n'a pas inhibé la réaction de glucuroconjugaison d'un substrat non spécifique de l'UGT.

Les interactions entre les composants de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide et les autres médicaments pouvant potentiellement faire l'objet d'une administration concomitante sont listées dans le tableau 2 (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement). Les interactions décrites reposent sur des études menées avec l'emtricitabine/ténofovir alafénamide ou les composants de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide administrés individuellement et/ou en association, ou constituent des interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec l'emtricitabine/ténofovir alafénamide.

Tableau 2 : interactions entre les composants individuels d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis et d’autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l’ASC, la C_{max}, la C_{min}²	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole Itraconazole	Interaction avec l’un ou l’autre des composants d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide est attendue en cas de co-administration de kétoconazole ou d’itraconazole, qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp.	La dose recommandée d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est de 200/10 mg une fois par jour.
Fluconazole Isavuconazole	Interaction avec l’un ou l’autre des composants d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis non étudiée. La co-administration de fluconazole ou d’isavuconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide.	La dose d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être déterminée en fonction du troisième agent associé (voir rubrique 4.2).
Antimycobactériens		
Rifabutine Rifampicine Rifapentine	Interaction avec l’un ou l’autre des composants d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis non étudiée. La co-administration de rifampicine, de rifabutine et de rifapentine, qui sont toutes des inducteurs de la P-gp, peut provoquer une baisse des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide et, par conséquent, une perte de l’effet thérapeutique ainsi que l’apparition de résistance.	La co-administration d’Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis et de rifabutine, de rifampicine ou de rifapentine n’est pas recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques ¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ²	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
Médicaments anti-virus de l'hépatite C		
Lédipasvir (90 mg 1×/jour)/sofosbuvir (400 mg 1×/jour), emtricitabine (200 mg 1×/jour)/ténofovir alafénamide (10 mg 1×/jour) ³	Lédipasvir : ASC : ↑ 79 % C_{max} : ↑ 65 % C_{min} : ↑ 93 % Sofosbuvir : ASC : ↑ 47 % C_{max} : ↑ 29 % Métabolite GS-331007 du sofosbuvir : ASC : ↑ 48 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 66 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie du lédipasvir ou du sofosbuvir n'est nécessaire. La dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être déterminée en fonction du troisième agent associé (voir rubrique 4.2).
Lédipasvir (90 mg 1×/jour)/sofosbuvir (400 mg 1×/jour), emtricitabine (200 mg 1×/jour)/ténofovir alafénamide (25 mg 1×/jour) ⁴	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Métabolite GS-331007 du sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie du lédipasvir ou du sofosbuvir n'est nécessaire. La dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être déterminée en fonction du troisième agent associé (voir rubrique 4.2).

Médicament par classes thérapeutiques ¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ²	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
Sofosbuvir (400 mg 1×/jour)/velpatasvir (100 mg 1×/jour), emtricitabine (200 mg 1×/jour)/ ténofovir alafénamide (10 mg 1×/jour) ³	Sofosbuvir : ASC : ↑ 37 % C_{max} : ↔ Métabolite GS-331007 du sofosbuvir : ASC : ↑ 48 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 58 % Velpatasvir : ASC : ↑ 50 % C_{max} : ↑ 30 % C_{min} : ↑ 60 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 20 %	Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprèvir n'est nécessaire. La dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être déterminée en fonction du troisième agent associé (voir rubrique 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/Voxilaprèvir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg 1x/jour) ⁷ / emtricitabine (200 mg 1x/jour)/ ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour) ³	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 27 % Métabolite GS-331007 du sofosbuvir : ASC : ↑ 43 % C_{max} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 46 % C_{max} : ↔ Voxilaprèvir : ASC : ↑ 171 % C_{min} : ↑ 350 % C_{max} : ↑ 92 % Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 21 %	

Médicament par classes thérapeutiques¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}²	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
Sofosbuvir/velpatasvir/voxiclaprévir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg 1x/jour) ⁷ /emtricitabine (200 mg 1x/jour)/ ténofovir alafénamide (25 mg 1x/jour) ⁴	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Métabolite GS-331007 du sofosbuvir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Voxiclaprévir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 52 % C_{max} : ↑ 32 %	Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxiclaprévir n'est nécessaire. La dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être déterminée en fonction du troisième agent associé (voir rubrique 4.2).
ANTIRÉTROVIRAUX		
Inhibiteurs de protéase du VIH		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg 1x/jour), ténofovir alafénamide (10 mg)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 75 % C_{max} : ↑ 80 % Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est de 200/10 mg une fois par jour.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg 1x/jour), ténofovir alafénamide (10 mg)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 91 % C_{max} : ↑ 77 % Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est de 200/10 mg une fois par jour.

Médicament par classes thérapeutiques¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}²	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris
Darunavir/cobicistat (800/150 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (25 mg 1×/jour) ⁵	Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 224 % C_{max} : ↑ 216 % C_{min} : ↑ 221 % Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris est de 200/10 mg une fois par jour.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (10 mg 1×/jour)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 105 % C_{max} : ↑ 142 % Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris est de 200/10 mg une fois par jour.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (10 mg 1×/jour)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 47 % C_{max} : ↑ 119 % Lopinavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris est de 200/10 mg une fois par jour.
Tipranavir/ritonavir	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide non étudiée. Le tipranavir/ritonavir entraîne une induction de la P-gp. Une diminution de l'exposition au ténofovir alafénamide est attendue en cas d'utilisation de tipranavir/ritonavir en association avec l'emtricitabine/ténofovir alafénamide.	La co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris n'est pas recommandée.
Autres inhibiteurs de protéase	Les effets ne sont pas connus.	Aucune donnée permettant d'établir des recommandations posologiques n'est disponible concernant la co-administration avec d'autres inhibiteurs de protéase.

Médicament par classes thérapeutiques ¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ²	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
Autres antirétroviraux contre le VIH		
Dolutégravir (50 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (10 mg 1×/jour) ³	Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C _{max} : ↔ Dolutégravir : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est de 200/25 mg une fois par jour.
Rilpivirine (25 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (25 mg 1×/jour)	Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est de 200/25 mg une fois par jour.
Éfavirenz (600 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (40 mg 1×/jour) ⁴	Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est de 200/25 mg une fois par jour.
Maraviroc Névirapine Raltégravir	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide non étudiée. Aucun effet du maraviroc, de la névirapine ou du raltégravir sur l'exposition au ténofovir alafénamide n'est attendu, et aucun effet du ténofovir alafénamide n'est attendu sur les voies de métabolisation et d'excrétion du maraviroc, de la névirapine ou du raltégravir.	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est de 200/25 mg une fois par jour.
ANTICONVULSIVANTS		
Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction avec l'un ou l'autre des composants de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide non étudiée. La co-administration d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne, qui sont tous des inducteurs de la P-gp, peut provoquer une baisse des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique ainsi que l'apparition de résistance.	La co-administration d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis et d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne n'est pas recommandée.
Carbamazépine (allant de 100 mg à 300 mg 2×/jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide (200 mg/25 mg 1×/jour) ^{5,6}	Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % La co-administration de carbamazépine, un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide, ce qui peut par conséquent provoquer une perte de l'effet thérapeutique ainsi que l'apparition de résistance.	La co-administration d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis et de carbamazépine n'est pas recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques ¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ²	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
ANTIDÉPRESSEURS		
Sertraline (50 mg 1x/jour), ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour) ³	Ténofovir alafénamide : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Sertraline : ASC : ↑ 9 % C_{max} : ↑ 14 %	Aucune adaptation de la posologie de sertraline n'est nécessaire. La dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être déterminée en fonction du troisième agent associé (voir rubrique 4.2).
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction avec l'un ou l'autre des composants d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis non étudiée. La co-administration de millepertuis, un inducteur de la P-gp, peut provoquer une baisse des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique ainsi que l'apparition de résistance.	La co-administration d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis et de millepertuis n'est pas recommandée.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine	Interaction avec l'un ou l'autre des composants d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide est attendue en cas de co-administration de ciclosporine, un puissant inhibiteur de la P-gp.	La dose recommandée d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est de 200/10 mg une fois par jour.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate (0,180/0,215/0,250 mg 1x/jour), éthinylestradiol (0,025 mg 1x/jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide (200/25 mg 1x/jour) ⁵	Norelgestromine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Norgestrel : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire. La dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être déterminée en fonction du troisième agent associé (voir rubrique 4.2).

Médicament par classes thérapeutiques ¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ²	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam administré par voie orale (dose unique de 2,5 mg), ténofovir alafénamide (25 mg 1×/jour)	Midazolam : ASC : ↔ C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de midazolam n'est nécessaire. La dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis doit être déterminée en fonction du troisième agent associé (voir rubrique 4.2).
Midazolam administré par voie intraveineuse (dose unique de 1 mg), ténofovir alafénamide (25 mg 1×/jour)	Midazolam : ASC : ↔ C _{max} : ↔	

¹ Lorsque les doses sont indiquées, elles correspondent aux doses utilisées dans les études cliniques portant sur les interactions médicamenteuses.

² Des données issues d'études d'interactions médicamenteuses sont disponibles.

³ Étude menée avec l'association à dose fixe elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide.

⁴ Étude menée avec l'association à dose fixe emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide.

⁵ Étude menée avec l'emtricitabine/ténofovir alafénamide.

⁶ L'association emtricitabine/ténofovir alafénamide a été prise avec de la nourriture au cours de cette étude.

⁷ Étude menée avec du voxilaprévir 100 mg supplémentaire pour atteindre les expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée avec l'emtricitabine/ténofovir alafénamide ou ses composants chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesses) sur l'utilisation du ténofovir alafénamide chez la femme enceinte. Cependant, un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 issues de grossesse exposée) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'emtricitabine sur la fertilité, la gestation, le développement fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Les études effectuées chez l'animal avec le ténofovir alafénamide n'ont mis en évidence aucun effet délétère sur la fertilité, la gestation ou le développement fœtal (voir rubrique 5.3).

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis ne doit être utilisé lors de la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le ténofovir alafénamide est excrété dans le lait maternel. L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ténofovir est excrété dans le lait.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité lors de l'utilisation d'emtricitabine/ténofovir alafénamide chez l'Homme. Lors des études effectuées chez l'animal, aucun effet de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a été observé sur les indices d'accouplement ou de fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements par emtricitabine/ténofovir alafénamide.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 au cours desquelles des patients infectés par le VIH-1 ont reçu des médicaments contenant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide et sur les données de sécurité recueillies depuis la commercialisation. Lors des études cliniques menées chez des patients adultes naïfs de traitement ayant reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide avec de l'élvitégravir et du cobicistat sous forme d'association à dose fixe contenant 150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/10 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate) (E/C/F/TAF) sur 144 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des diarrhées (7 %), des nausées (11 %) et des céphalées (6 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables figurant dans le tableau 3 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau 3 : liste des effets indésirables¹

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent :	anémie ²
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent :	rêves anormaux
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences
Peu fréquent :	dyspepsie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent :	rash
Peu fréquent :	angioœdème ^{3, 4} , prurit, urticaire ⁴
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent :	arthralgies

Fréquence	Effet indésirable
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent :	fatigue

- ¹ À l'exception de l'angioedème, de l'anémie et de l'urticaire (voir les notes 2, 3 et 4), tous les effets indésirables ont été identifiés dans le cadre des études menées avec les produits contenant F/TAF. Les fréquences sont issues des études cliniques de phase 3 menées avec l'association E/C/F/TAF chez 866 patients adultes naïfs de traitement sur 144 semaines (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111).
- ² Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques menées avec les produits contenant l'association F/TAF mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.
- ³ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des produits contenant de l'emtricitabine.
- ⁴ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des produits contenant du ténofovir alafénamide.

Description de certains effets indésirables particuliers

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. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation 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).

Modifications des paramètres biologiques lipidiques

Dans les études menées chez des patients naïfs de tout traitement, des augmentations par rapport à l'initiation du traitement ont été observées dans les groupes ayant reçu un traitement contenant du fumarate de ténofovir alafénamide et du fumarate de ténofovir disoproxil à la semaine 144 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun : le cholestérol total, le cholestérol LDL et HDL direct et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres entre l'initiation du traitement et la semaine 144 a été plus importante dans le groupe traité par E/C/F/TAF que dans le groupe traité par 150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL et HDL direct et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre cholestérol total et cholestérol HDL entre l'initiation du traitement et la semaine 144 a été de 0,2 (-0,3 ; 0,7) dans le groupe traité par E/C/F/TAF et de 0,1 (-0,4 ; 0,6) dans le groupe traité par E/C/F/TDF ($p = 0,006$ pour la différence entre les groupes de traitement).

Lors d'une étude menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé d'un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour l'emtricitabine/ténofovir alafénamide tout en conservant le troisième agent antirétroviral (GS-US-311-1089), des augmentations par rapport à l'initiation du traitement ont été observées pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun : le cholestérol total, le cholestérol LDL direct et les triglycérides dans le groupe traité par emtricitabine/ténofovir alafénamide en comparaison aux faibles changements observés dans le groupe traité par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ($p \leq 0,009$ pour la différence entre les groupes en termes de changements par rapport à l'initiation du traitement). Peu de changements ont été observés entre l'initiation du traitement et la semaine 96 pour les valeurs médianes à jeun du cholestérol HDL et du glucose ou du ratio entre cholestérol total et cholestérol HDL entre les groupes de traitement. Aucun de ces changements n'a été jugé cliniquement pertinent.

Lors d'une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés ayant changé d'un traitement par abacavir/lamivudine pour l'emtricitabine/ténofovir alafénamide tout en conservant le

troisième agent antirétroviral (étude GS-US-311-1717), des modifications minimales des paramètres lipidiques ont été observées.

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).

Population pédiatrique

La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0106) pendant laquelle des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. Le profil de sécurité d'emploi de l'association emtricitabine et ténofovir alafénamide administrée avec l'élvitégravir et le cobicistat observé chez les 50 patients adolescents a été similaire à celui observé chez l'adulte (voir rubrique 5.1).

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide a été évaluée sur 144 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0112) pendant laquelle 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement (n = 6) ou virologiquement contrôlés (n = 242) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault [DFGe_{CG}] : 30 - 69 mL/min) ont reçu l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe. Le profil de sécurité d'emploi chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.1).

La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide a été évaluée pendant 48 semaines dans une étude clinique en ouvert, à bras unique (GS-US-292-1825) pendant laquelle 55 patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés et atteints d'une insuffisance rénale terminale (DFGe_{CG} < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique ont reçu l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique recevant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe en comprimé (voir rubrique 5.2).

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe (élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide [E/C/F/TAF]) a été évaluée chez 72 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249), jusqu'à la semaine 48, au cours de laquelle les patients sont passés d'un autre traitement antirétroviral (qui comprenait du fumarate de ténofovir disoproxil [TDF] pour 69 des 72 patients) à l'association E/C/F/TAF. En se basant sur ces données limitées, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1 (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 patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicité (voir rubrique 4.8). Le traitement du surdosage d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, cette dernière permettant d'éliminer environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures débutée dans un délai de 1,5 heure après la prise de l'emtricitabine. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR17.

Mécanisme d'action

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporée dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral via la transcriptase inverse (TI) du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) et un précurseur phosphonamidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le fumarate de ténofovir disoproxil pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) ou les cellules ciblées par le VIH, y compris les lymphocytes et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporé dans l'ADN viral via la TI du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Le ténofovir a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Activité antivirale *in vitro*

L'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ont présenté une activité antivirale synergique en culture cellulaire. Aucun antagonisme n'a été observé avec l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide lorsqu'ils ont été utilisés en association avec d'autres agents antirétroviraux.

L'activité antivirale de l'emtricitabine sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI CCR5 et les CMSP. Les valeurs de concentration efficace à 50 % (CE₅₀) pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des CMSP, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE₅₀ du ténofovir

alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Résistance

In vitro

Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la TI du VIH-1.

Les isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide expriment une mutation K65R au niveau de la TI du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la TI du VIH-1 a été observée de façon transitoire.

Chez les patients naïfs de traitement

Dans une analyse combinée de patients naïfs de traitement antirétroviral ayant reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (10 mg) administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'association à dose fixe au cours des études de phase III GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques de VIH-1 issus de tous les patients présentant des taux d'ARN du VIH-1 ≥ 400 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. Jusqu'à la semaine 144, l'apparition d'une ou plusieurs mutation(s) primaire(s) associée(s) à la résistance à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide ou à l'élvitégravir a été observée dans les isolats de VIH-1 de 12 patients sur 22 pour lesquels des données génotypiques obtenues à partir d'isolats prélevés au début de l'étude et au moment de l'échec thérapeutique du traitement par E/C/F/TAF étaient évaluables (12 patients sur 866 [1,4 %]) contre 12 sur 20 des isolats prélevés au moment de l'échec thérapeutique chez les patients du groupe traité par E/C/F/TDF et pour lesquels des données génotypiques étaient évaluables (12 patients sur 867 [1,4 %]). Dans le groupe traité par E/C/F/TAF, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 11) et K65R/N (n = 2) au niveau de la TI et T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) et N155H (n = 2) au niveau de l'intégrase. Dans les isolats de VIH-1 issus des 12 patients chez lesquels une résistance est apparue dans le groupe traité par E/C/F/TDF, les mutations apparues étaient M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) et L210W (n = 1) au niveau de la TI, et E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) et N155H/S (n = 3) au niveau de l'intégrase. La plupart des isolats de VIH-1 issus des patients des deux groupes de traitement ayant développé des mutations associées à une résistance à l'élvitégravir au niveau de l'intégrase ont également développé des mutations associées à une résistance à l'emtricitabine au niveau de la TI.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

Dans une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés co-infectés par le VIH et par une hépatite chronique B, ayant reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés avec de l'élvitégravir et du cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe (E/C/F/TAF), pendant 48 semaines (GS-US-292-1249, n = 72), 2 patients étaient éligibles pour la réalisation d'une analyse de résistance. Chez ces 2 patients, aucune substitution d'acide aminé associée à une résistance aux composants de l'association E/C/F/TAF n'a été identifiée dans le VIH-1 ou le VHB.

Résistance croisée chez les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés

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, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée.

Les souches de VIH-1 multirésistantes aux analogues nucléosidiques avec double insertion de la mutation T69S ou complexe de mutation Q151M incluant la mutation K65R ont présenté une sensibilité réduite au ténofovir alafénamide.

Données cliniques

Aucune étude d'efficacité et de sécurité n'a été menée avec l'emtricitabine/ténofovir alafénamide chez les patients naïfs de traitement.

L'efficacité clinique de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide a été établie d'après les études menées avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe E/C/F/TAF.

Patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement

Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (n = 866) une fois par jour, soit 200 mg d'emtricitabine + 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (n = 867) une fois par jour, administrés dans les deux cas avec 150 mg d'élvitégravir + 150 mg de cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. L'âge moyen était de 36 ans (intervalle : 18 - 76), 85 % étaient de sexe masculin, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Dix-neuf pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5 log₁₀ copies/mL (intervalle : 1,3 - 7,0) et 23 % présentaient des charges virales à l'inclusion > 100 000 copies/mL. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm³ (intervalle : 0 - 1 360) et 13 % présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm³.

L'association E/C/F/TAF s'est avérée statistiquement supérieure (obtention de < 50 copies d'ARN du VIH-1/mL) par rapport à l'association E/C/F/TDF à la semaine 144. La différence exprimée en pourcentage a été de 4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %). Les résultats combinés du traitement à la semaine 48 et à la semaine 144 sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : résultats virologiques combinés issus des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à la semaine 48 et à la semaine 144^{a,b}

	Semaine 48		Semaine 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %	84 %	80 %
Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : -0,7 % à 4,7 %)		4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144	4 %	6 %	11 %	16 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	1 %	< 1 %	1 %	1 %

	Semaine 48		Semaine 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le sous-groupe				
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le sous-groupe				
Âge				
< 50 ans	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 ans	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Sexe				
Masculin	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Féminin	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Origine ethnique				
Noire	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Non noire	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Charge virale à l'inclusion				
≤ 100 000 copies/mL	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 copies/mL	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Taux de CD4+ à l'inclusion				
< 200 cellules/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 cellules/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Différence entre les traitements	0,4 % (IC à 95 % : -3,0 % à 3,8 %)		5,4 % (IC à 95 % : 1,5 % à 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

E/C/F/TDF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil

- ^a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclus).
- ^b Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (≤ 100 000 copies/mL, > 100 000 copies/mL et ≤ 400 000 copies/mL, ou > 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (< 50 cellules/μL, 50 - 199 cellules/μL ou ≥ 200 cellules/μL) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).
- ^c Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.
- ^d Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
- ^e Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 230 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu E/C/F/TAF et de 211 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu E/C/F/TDF (p = 0,024), et de 326 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu E/C/F/TAF et de 305 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu E/C/F/TDF (p = 0,06) entre l'inclusion et la semaine 144.

L'efficacité clinique de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide chez les patients naïfs de traitement a également été établie d'après une étude menée avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (10 mg) administrés avec le darunavir (800 mg) et le cobicistat sous la forme d'association à dose fixe (D/C/F/TAF). Au cours de l'étude GS-US-299-0102, les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'association à dose fixe D/C/F/TAF une fois par jour (n = 103), soit le darunavir et le cobicistat et l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour (n = 50). Les proportions de patients présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL et < 20 copies/mL sont indiquées dans le tableau 5.

Tableau 5 : résultats virologiques de l'étude GS-US-299-0102 aux semaines 24 et 48^a

	Semaine 24		Semaine 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat et emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat et emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 50)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	75 %	74 %	77 %	84 %
Différence entre les traitements	3,3 % (IC à 95 % : -11,4 % à 18,1 %)		-6,2 % (IC à 95 % : -19,9 % à 7,4 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48	5 %	2 %	8 %	4 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison d'EI ou du décès du patient ^c	1 %	0	1 %	2 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	0	0	0	0
ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	55 %	62 %	63 %	76 %
Différence entre les traitements	-3,5 % (IC à 95 % : -19,8 % à 12,7 %)		-10,7 % (IC à 95 % : -26,3 % à 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus).

b Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.

c Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

d Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés

Dans l'étude GS-US-311-1089, l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour l'emtricitabine/ténofovir alafénamide tout en conservant le troisième agent antirétroviral ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle, chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (n = 663). Les patients devaient être virologiquement contrôlés et stables (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous leur traitement en cours à l'inclusion depuis au moins 6 mois et être porteurs d'un VIH-1 dépourvu de

mutations associées à une résistance à l’emtricitabine ou au ténofovir alafénamide avant leur entrée dans l’étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour changer de traitement et passer sous emtricitabine/ténofovir alafénamide (n = 333) ou poursuivre leur traitement initial à base d’emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 330). Les patients ont été stratifiés selon la classe du troisième agent inclus dans leur traitement précédent. À l’inclusion, 46 % des patients recevaient un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un IP boosté et 54 % des patients recevaient un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un troisième agent non boosté.

Les résultats du traitement dans l’étude GS-US-311-1089 sur 48 et 96 semaines sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : résultats virologiques de l’étude GS-US-311-1089 à la semaine 48^a et à la semaine 96^b

	Semaine 48		Semaine 96	
	Traitement à base d’emtricitabine/ ténofovir alafénamide (n = 333)	Traitement à base d’emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (n = 330)	Traitement à base d’emtricitabine/ ténofovir alafénamide (n = 333)	Traitement à base d’emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (n = 330)
Taux d’ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	94 %	93 %	89 %	89 %
Différence entre les traitements	1,3 % (IC à 95 % : -2,5 % à 5,1 %)		-0,5 % (IC à 95 % : -5,3 % à 4,4 %)	
Taux d’ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou 96	5 %	5 %	9 %	10 %
Interruption de la prise du médicament de l’étude en raison d’EI ou du décès du patient ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Interruption de la prise du médicament de l’étude pour d’autres raisons et dernier taux d’ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l’étude	< 1 %	0	0	< 1 %
Proportion (%) de patients avec un taux d’ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le traitement précédent				
IP boostés	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Autres troisièmes agents	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

IP = inhibiteur de protéase

a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus).

b La fenêtre de la semaine 96 était comprise entre le jour 630 et le jour 713 (inclus).

- c Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 96 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.
- d Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
- e Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Dans l'étude GS-US-311-1717 les patients qui étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous leur traitement par abacavir/lamivudine depuis au moins 6 mois ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour changer de traitement et passer sous emtricitabine/ténofovir alafénamide (n = 280) tout en conservant leur troisième agent antirétroviral initial ou poursuivre leur traitement initial à base d'abacavir/lamivudine (n = 276).

Les patients ont été stratifiés selon la classe du troisième agent inclus dans leur traitement précédent. À l'inclusion, 30 % des patients recevaient un traitement par abacavir/lamivudine en association avec un inhibiteur de protéase boosté et 70 % des patients recevaient un traitement par abacavir/lamivudine en association avec un troisième agent non boosté. Les taux de succès virologique à la semaine 48 étaient : traitement par emtricitabine/ténofovir alafénamide : 89,7 % (227 patients sur 253) ; traitement par abacavir/lamivudine : 92,7 % (230 patients sur 248). À la semaine 48, le passage à un traitement à base d'emtricitabine/ténofovir alafénamide était non inférieur au maintien d'un traitement à base d'abacavir/lamivudine en ce qui concerne le maintien d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

Patients infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée

Dans l'étude GS-US-292-0112, l'efficacité et la sécurité du traitement par emtricitabine et ténofovir alafénamide ont été évaluées dans une étude clinique en ouvert au cours de laquelle 242 patients infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe_{CG} : 30 - 69 mL/min) ont changé de traitement pour l'association à dose fixe emtricitabine, ténofovir alafénamide (10 mg), elvitégravir et cobicistat. Les patients étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement.

L'âge moyen était de 58 ans (intervalle : 24 - 82) et 63 patients (26 %) étaient âgés de ≥ 65 ans. Soixante-dix-neuf pour cent étaient de sexe masculin, 63 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 14 % étaient asiatiques. Treize pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. À l'inclusion, le DFGe médian était de 56 mL/min et 33 % des patients présentaient un DFGe compris entre 30 et 49 mL/min. La moyenne du taux de CD4⁺ à l'inclusion était de 664 cellules/mm³ (intervalle : 126 - 1 813).

À la semaine 144, 83,1 % des patients (197/237) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour l'association à dose fixe emtricitabine, ténofovir alafénamide, elvitégravir et cobicistat.

Dans l'étude GS-US-292-1825, l'efficacité et la sécurité du traitement par emtricitabine et ténofovir alafénamide, administré conjointement avec l'elvitégravir et le cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé, ont été évaluées. Il s'agissait d'une étude clinique en ouvert à bras unique réalisée chez 55 adultes infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe_{CG} < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement pour l'association emtricitabine et ténofovir alafénamide, administré conjointement avec l'elvitégravir et le cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé. Les patients étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement.

L'âge moyen était de 48 ans (intervalle : 23 - 64). Soixante-seize pour cent étaient de sexe masculin, 82 % étaient noirs et 18 % étaient blancs. Quinze pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. La moyenne du taux de CD4⁺ à l'inclusion était de 545 cellules/mm³ (intervalle : 205 - 1 473). À la semaine 48, 81,8 % (45/55 patients) avaient conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide,

administrés conjointement avec l'élvitégravir et le cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé. Aucune modification cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques lipidiques mesurés à jeun chez les patients ayant changé de traitement.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

Dans l'étude en ouvert GS-US-292-1249, l'efficacité et la sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe (E/C/F/TAF) ont été évaluées chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et une hépatite chronique B. Soixante-neuf des 72 patients ont reçu précédemment un traitement antirétroviral contenant du TDF. Lors de l'initiation du traitement par l'association E/C/F/TAF, les 72 patients étaient virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avec ou sans suppression de l'ADN du VHB et avaient une fonction hépatique compensée. L'âge moyen était de 50 ans (intervalle : 28 - 67), 92 % des patients étaient des hommes, 69 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux moyen de CD4+ était de 636 cellules/mm³ (intervalle : 263 - 1 498). Quatre-vingt-six pour cent des patients (62/72) avaient une charge virale du VHB contrôlée (ADN du VHB < 29 UI/mL) et 42 % (30/72) étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion.

À la semaine 48, un cas de séroconversion à anticorps anti-HBe a eu lieu chez 1/30 (3,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion. À la semaine 48, trois cas de séroconversion à anticorps anti-HBs ont eu lieu chez 3/70 (4,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBs à l'inclusion.

À la semaine 48, 92 % des patients (66/72) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour l'association à dose fixe emtricitabine, ténofovir alafénamide, elvitégravir et cobicistat. La variation moyenne du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de -2 cellules/mm³. À la semaine 48, 92 % (66/72 patients) avaient un taux d'ADN du VHB < 29 UI/mL en utilisant une analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec. Sur les 62 patients dont la charge virale du VHB était contrôlée à l'inclusion, 59 sont restés virologiquement contrôlés et pour 3 patients des données étaient manquantes. Sur les 10 patients dont la charge virale du VHB n'était pas contrôlée à l'inclusion (ADN du HBV ≥ 29 UI/mL), 7 sont devenus virologiquement contrôlés, 2 ont conservé une charge virale détectable et pour 1 patient des données étaient manquantes.

Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de l'association E/C/F/TAF chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui sont naïfs de traitement.

Modifications des paramètres de la densité minérale osseuse

Lors des études menées chez des patients naïfs de traitement, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe ont été associés à de plus faibles réductions de la densité minérale osseuse (DMO), mesurée par analyse d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) de la hanche (variation moyenne : -0,8 % vs -3,4 %, $p < 0,001$) et du rachis lombaire (variation moyenne : -0,9 % vs -3,0 %, $p < 0,001$) par rapport à l'association E/C/F/TDF (sur 144 semaines). Dans une étude distincte, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés avec le darunavir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe ont également été associés à de plus faibles réductions de la DMO (mesurée par analyse DEXA de la hanche et du rachis lombaire) par rapport à l'association darunavir, cobicistat, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (sur 48 semaines).

Lors d'une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés, des améliorations de la DMO ont été notées au bout de 96 semaines après le passage d'un traitement à base de TDF à un traitement par emtricitabine/ténofovir alafénamide en comparaison à des changements minimes avec le maintien du traitement à base de TDF, mesurée par analyse DEXA de la hanche (variation moyenne par rapport à l'initiation du traitement de 1,9 % vs -0,3 %, $p < 0,001$) et du rachis lombaire (variation moyenne par rapport à l'initiation du traitement de 2,2 % vs -0,2 %, $p < 0,001$).

Lors d'une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés, la DMO n'a pas varié de façon significative au bout de 48 semaines suivant le passage d'un traitement par abacavir/lamivudine à un traitement par emtricitabine/ténofovir alafénamide en comparaison avec le maintien d'un traitement par abacavir/lamivudine, comme l'a mesuré l'analyse DEXA de la hanche (variation moyenne par rapport à l'initiation du traitement de 0,3 % vs 0,2 %, $p = 0,55$) et du rachis lombaire (variation moyenne par rapport à l'initiation du traitement de 0,1 % vs < 0,1 %, $p = 0,78$).

Modifications des paramètres de la fonction rénale

Lors des études menées chez des patients naïfs de traitement, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés avec l'élvitégavir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe pendant 144 semaines ont été associés à un impact plus faible sur les paramètres de sécurité rénale (mesurés par le DFGe_{CG} et le ratio protéinurie/créatininurie après 144 semaines de traitement, et par le ratio albuminurie/créatininurie après 96 semaines de traitement) par comparaison avec l'association E/C/F/TDF. Pendant 144 semaines, aucun sujet n'a cessé de prendre l'association E/C/F/TAF en raison d'événements indésirables rénaux imputables au traitement, alors que l'administration d'E/C/F/TDF a dû être interrompue chez 12 patients ($p < 0,001$).

Dans une étude distincte menée chez des patients naïfs de traitement, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés avec le darunavir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe ont été associés à un impact plus faible sur les paramètres de sécurité rénale au bout de 48 semaines de traitement, par rapport au darunavir et cobicistat associés à l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (voir également rubrique 4.4).

Lors d'une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés, les mesures de la protéinurie tubulaire ont été similaires chez les patients passant à un traitement à base d'emtricitabine/ténofovir alafénamide par rapport aux patients qui sont restés sous un traitement par abacavir/lamivudine à l'inclusion. À la semaine 48, le pourcentage médian de variation du ratio protéine liant le rétinol dans l'urine/créatininurie était de 4 % pour le groupe emtricitabine/ténofovir alafénamide et de 16 % chez les patients qui sont restés sous un traitement par abacavir/lamivudine ; et le pourcentage médian de variation du ratio bêta-2 microglobuline urinaire/créatininurie était de 4 % contre 5 %.

Population pédiatrique

Dans l'étude GS-US-292-0106, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont été évaluées dans une étude en ouvert au cours de laquelle 50 adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, ont reçu l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (10 mg) administrés avec élvitégavir et cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe. L'âge moyen des patients était de 15 ans (intervalle : 12 - 17) et 56 % étaient de sexe féminin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,7 log₁₀ copies/mL, le taux médian de CD4⁺ était de 456 cellules/mm³ (intervalle : 95 - 1 110) et le pourcentage médian de CD4⁺ était de 23 % (intervalle : 7 % - 45 %). Globalement, 22 % présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 à l'inclusion > 100 000 copies/mL. À la semaine 48, 92 % (46/50) ont vu leur taux d'ARN du VIH-1 passer en deçà de 50 copies/mL, soit un taux similaire aux taux de réponse observés dans les études menées chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. L'augmentation moyenne du taux de CD4⁺ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 224 cellules/mm³. Aucune émergence de résistance à l'association E/C/F/TAF n'a été détectée jusqu'à la semaine 48.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'emtricitabine est rapidement et largement absorbée après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes 1 à 2 heure(s) après la prise. Après l'administration orale répétée d'emtricitabine chez 20 sujets infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales ($C_{\max}$) de l'emtricitabine (moyenne $\pm$ écart-type) à l'état d'équilibre ont été de $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/mL}$ et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps sur un intervalle de traitement de 24 heures a été de $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. La concentration plasmatique résiduelle moyenne à l'état d'équilibre 24 heures après la prise a été supérieure ou égale à la valeur moyenne de la CI90 *in vitro* de l'activité anti-VIH-1.

L'exposition systémique à l'emtricitabine n'a pas été modifiée lorsque l'emtricitabine a été administrée avec de la nourriture.

Après la prise de nourriture, chez des sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées environ 1 heure après la prise de ténofovir alafénamide administré dans le cadre de l'association F/TAF (25 mg) ou E/C/F/TAF (10 mg). La $C_{\max}$ et l'ASC_{0-t} moyennes (moyenne $\pm$ écart-type) après l'administration avec de la nourriture d'une dose unique de 25 mg de ténofovir alafénamide contenue dans l'emtricitabine/ténofovir alafénamide ont été respectivement de $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/mL}$ et de $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. La $C_{\max}$ et l'ASC_{0-t} moyennes après l'administration d'une dose unique de 10 mg de ténofovir alafénamide contenue dans l'association E/C/F/TAF ont été respectivement de $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/mL}$ et de $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

Par rapport à son administration à jeun, l'administration du ténofovir alafénamide avec un repas riche en graisses (~800 kcal, 50 % de lipides) a entraîné une diminution de la $C_{\max}$ du ténofovir alafénamide (15 - 37 %) et une augmentation de l'ASC_{0-t} (17 - 77 %).

Distribution

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 $\mu\text{g/mL}$. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de ~1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique du médicament était de ~4,0.

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,01 - 25 $\mu\text{g/mL}$. La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des études cliniques a été d'environ 80 %.

Biotransformation

Des études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP humain. Après administration de [¹⁴C]-emtricitabine, la dose d'emtricitabine a été totalement retrouvée dans les urines (~86 %) et les fèces (~14 %). Treize pour cent de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les CMSP (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le

ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Par comparaison avec une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (administrée avec l'emtricitabine, l'élvitégravir et le cobicistat), les études cliniques menées chez l'homme ont montré qu'une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide (administrée avec l'emtricitabine, l'élvitégravir et le cobicistat) aboutit à des concentrations de ténofovir diphosphate plus de 4 fois supérieures dans les CMSP et des concentrations de ténofovir plus de 90 % inférieures dans le plasma.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [^{14}C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite.

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.

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide intact est une voie mineure, moins de 1 % de la dose étant éliminée dans les urines. Le ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. La demi-vie plasmatique médiane du ténofovir alafénamide et du ténofovir est respectivement de 0,51 et 32,37 heure(s). Le ténofovir est éliminé par voie rénale à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge, sexe et origine ethnique

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide.

Population pédiatrique

L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat) atteinte chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans ayant reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat dans l'étude GS-US-292-0106 a été similaire à l'exposition atteinte chez les adultes naïfs de traitement (tableau 7).

Tableau 7 : pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes naïfs de traitement antirétroviral

	Adolescents			Adultes		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
ASC_{tau} (ng•h/mL)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	102,4 (38,9) ^b	NA	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide

FTC = emtricitabine ; TAF = fumarate de ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir

NA = non applicable

Les données sont présentées sous forme de moyenne (%CV).

^a n = 24 adolescents (GS-US-292-0106) ; n = 19 adultes (GS-US-292-0102)

^b n = 23 adolescents (GS-US-292-0106, population pour l'analyse PK)

^c n = 539 (TAF) ou 841 (TFV) adultes (GS-US-292-0111 et GS-US-292-0104, population pour l'analyse PK)

Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min) dans une étude de phase I sur le ténofovir alafénamide. Dans une étude distincte de phase I sur l'emtricitabine en monothérapie, l'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée < 30 mL/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) que chez les patients présentant une fonction rénale normale ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a pas été établie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min).

Dans l'étude GS-US-292-1825, les expositions à l'emtricitabine et au ténofovir chez 12 patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique ayant reçu l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide conjointement avec une association à dose fixe en comprimé contenant l'élvitégravir et le cobicistat (E/C/F/TAF), ont été significativement plus élevées que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique comparativement à ceux présentant une fonction rénale normale. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique recevant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, administré avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe en comprimé (voir rubrique 4.8).

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) non placés sous hémodialyse chronique. La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a pas été établie chez ces patients.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales du ténofovir alafénamide et du ténofovir sont inférieures à celles observées chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Après prise en compte de la fixation protéique, les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide non liées (libres) sont similaires en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de fonction hépatique normale.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'ont pas été complètement évalués chez les patients co-infectés par le VHB et/ou le VHC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'emtricitabine a montré un potentiel carcinogène faible chez la souris et le rat.

Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la DMO chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration d'emtricitabine/ténofovir alafénamide. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration d'emtricitabine/ténofovir alafénamide.

Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le fumarate de ténofovir disoproxil, les études de carcinogénicité et une étude péri- et post-natale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour 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 ou au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et post-natales à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés à 200 mg/10 mg

Noyau

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer noir (E172)

Comprimés pelliculés à 200 mg/25 mg

Noyau

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Laque aluminique d'indigotine (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes

2 ans

Flacon PEHD

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes

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

Flacon PEHD

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés à 200 mg/10 mg

30 et 90 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec bouchon de sécurité enfant en polypropylène (PP) blanc opaque et déshydratant.

Comprimés pelliculés à 200 mg/25 mg

30 et 90 comprimés pelliculés sous plaquette (OPA/alu/PE/déshydratant/PEHD-alu/PE).

30 x 1 et 90 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette perforée pour délivrance à l'unité (OPA/alu/PE/déshydratant/PEHD-alu/PE).

30 et 90 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec bouchon de sécurité enfant en polypropylène (PP) blanc opaque et déshydratant.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

Comprimés pelliculés à 200 mg/10 mg

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

Comprimés pelliculés à 200 mg/25 mg

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

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

Date de première autorisation : { 18 Juillet 2025 }

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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 des fabricants responsables de la libération des lots

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
Hongrie

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 de pharmacovigilance 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/10 mg, comprimés pelliculés
emtricitabine/ténofovir alafénamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide, correspondant à 10 mg de ténofovir alafénamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE 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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/10 mg, comprimés pelliculés
emtricitabine/ténofovir alafénamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide correspondant à 10 mg de ténofovir alafénamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE 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 PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

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

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON DES PLAQUETTES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/25 mg, comprimés pelliculés
emtricitabine/ténofovir alafénamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide correspondant à 25 mg de ténofovir alafénamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimé pelliculé
90 x 1 comprimé pelliculé

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

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
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/25 mg

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

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

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

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/25 mg, comprimés pelliculés
emtricitabine/ténofovir alafénamide

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

Viartis Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Plaquette pour délivrance à l'unité : Voie orale

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/25 mg comprimés pelliculés
emtricitabine/ténofovir alafénamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide correspondant à 25 mg de ténofovir alafénamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE 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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/25 mg, comprimés pelliculés
emtricitabine/ténofovir alafénamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide correspondant à 25 mg de ténofovir alafénamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE 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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

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/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/10 mg, comprimés pelliculés
Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 200 mg/25 mg, comprimés pelliculés
emtricitabine/ténofovir alafénamide

Veillez 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/Ténofovir alafénamide Viartis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
3. Comment prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis et dans quels cas est-il utilisé

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis contient deux substances actives :

- l'**emtricitabine**, un médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
- le **ténofovir alafénamide**, un médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis bloque l'action de la transcriptase inverse, une enzyme essentielle à la multiplication du virus. Par conséquent, Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis réduit la quantité de VIH dans votre corps.

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis est un médicament utilisé en association avec d'autres médicaments pour **traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)** chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis

Ne prenez jamais Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis

- **si vous êtes allergique à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).

Avertissements et précautions

Vous devez voir votre médecin régulièrement lors du traitement avec Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis.

Ce médicament ne permet pas de guérir de l'infection par le VIH. Lors du traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris :

- **Si vous avez des problèmes de foie ou avez souffert d'une maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients 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, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté.

Si vous avez une hépatite B, l'atteinte hépatique peut s'aggraver après l'arrêt d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris. N'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris sans en parler avec votre médecin : voir rubrique 3, *N'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris*.
- Votre médecin peut décider de ne pas vous prescrire Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris si le virus présente un type de mutation de résistance car Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris pourrait ne pas pouvoir réduire aussi efficacement la quantité de VIH présente dans votre organisme.
- **Si vous avez eu une maladie rénale ou si des tests ont révélé des problèmes au niveau de vos reins.** Votre médecin pourra prescrire des tests sanguins afin de surveiller le fonctionnement de vos reins au début du traitement et pendant le traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris.

Pendant que vous prenez Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris

Une fois que votre traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris a débuté, soyez attentif à la survenue de :

- **signes d'inflammation ou d'infection**
- **douleurs articulaires, raideur ou problèmes osseux.**

→ **Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin.** Pour plus d'informations, voir la rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*.

On ne peut exclure la possibilité de développer des problèmes rénaux si vous prenez Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris pendant une longue période (voir *Avertissements et précautions*).

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de 11 ans ou moins, ou pesant moins de 35 kg. L'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris chez l'enfant âgé de 11 ans ou moins n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments. Cela peut alors modifier la quantité d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris ou des autres médicaments dans votre sang, et empêcher vos médicaments d'avoir les effets attendus, voire aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, il se peut que votre médecin ait besoin d'adapter la dose ou de pratiquer des examens sanguins.

Médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite B :

Vous ne devez pas prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis avec des médicaments contenant :

- **du ténofovir alafénamide ;**
- **du ténofovir disoproxil ;**
- **de la lamivudine ;**
- **de l'adéfovir dipivoxil.**

→ **Informez votre médecin** si vous prenez l'un de ces médicaments.

Autres types de médicaments :

Informez votre médecin si vous prenez :

- **des antibiotiques**, utilisés pour traiter les infections bactériennes dont la tuberculose, contenant les molécules suivantes :
 - rifabutine, rifampicine et rifapentine ;
- **des médicaments antiviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH :**
 - emtricitabine et tipranavir ;
- **des anticonvulsivants**, utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que :
 - carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne ;
- **des produits à base de plantes** utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété, et contenant :
 - du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

→ **Informez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments ou tout autre médicament.**

N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

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.
- Informez votre médecin immédiatement si vous découvrez que vous êtes enceinte et discutez avec votre médecin des bénéfices et des risques éventuels de votre traitement antirétroviral pour vous et votre enfant.

Si vous avez pris Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis 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'allaitez pas pendant le traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis. En effet, l'une des substances actives de ce médicament passe dans le lait maternel.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis peut provoquer des sensations vertigineuses. Si des sensations vertigineuses surviennent au cours du traitement par Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outil ou de machine.

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris

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 est de :

Adultes : un comprimé par jour, avec ou sans nourriture

Adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg : un comprimé par jour avec ou sans nourriture

En raison du goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ou écraser le comprimé.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, vous pouvez le couper en deux. Prenez les deux moitiés du comprimé l'une après l'autre pour prendre la dose complète. Ne pas conserver le comprimé coupé.

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 votre médecin auparavant.

Si vous êtes sous dialyse, prenez votre dose quotidienne d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris une fois la dialyse terminée.

Si vous avez pris plus d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus que la dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris prescrite par votre médecin, vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer les effets indésirables qui sont associés à ce médicament (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le flacon des comprimés avec vous pour pouvoir montrer ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris

Il est important de ne pas oublier de dose d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris.

Si vous oubliez de prendre une dose :

- **Si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris, prenez un comprimé dès que possible. Ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si vous vous en rendez compte plus de 18 heures** après l'heure de prise habituelle d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris, prenez un autre comprimé.

N'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris

N'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris sans en parler avec votre médecin. L'arrêt d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris peut avoir des conséquences significatives sur l'efficacité d'un futur traitement. Si, pour quelque raison que ce soit, la prise d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris est interrompue, demandez l'avis de votre médecin avant de recommencer à prendre des comprimés d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris.

Si vous commencez à manquer d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris, rapprochez-vous de votre médecin ou de votre pharmacien pour renouveler votre traitement. Cela est très important car la quantité de virus peut commencer à augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pendant quelques jours. Par la suite, il pourrait même devenir plus difficile de traiter la maladie.

Si vous avez à la fois une infection par le VIH et une hépatite B, il est très important que vous n'arrêtiez pas de prendre Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatris sans en parler avant avec votre médecin. Il se peut que vous deviez faire 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 pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite, ce qui peut être fatal.

→ **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 : parlez-en immédiatement à votre médecin

- **Tout signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients ayant atteint un stade avancé de l'infection par le VIH (SIDA) et ayant eu des infections opportunistes par le passé (infections touchant les personnes dont le système immunitaire est affaibli), les signes et symptômes d'une inflammation due à des infections antérieures peuvent apparaître peu de temps après le début du traitement antirétroviral. Il semble que ces symptômes puissent être dus à une amélioration de la réponse immunitaire, ce qui permet au corps de combattre des infections qui existaient peut-être mais qui ne causaient aucun symptôme manifeste.
- **Des maladies auto-immunes** (le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme) peuvent également apparaître après que vous avez commencé à prendre des médicaments pour votre infection par le VIH. Les maladies auto-immunes peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Soyez attentif aux éventuels symptômes d'une infection ou autres symptômes, tels que :
 - faiblesse musculaire
 - faiblesse qui commence au niveau des mains et des pieds et qui se propage jusqu'au tronc
 - palpitations, tremblements ou hyperactivité

→ **Si vous remarquez les effets indésirables décrits ci-dessus, parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Effets indésirables très fréquents

(Peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- envie de vomir (nausées)

Effets indésirables fréquents

(Peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- rêves anormaux
- maux de tête
- sensations vertigineuses
- diarrhées
- vomissements
- maux d'estomac

- flatulences
- éruption cutanée
- fatigue

Effets indésirables peu fréquents

(Peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- faible taux de globules rouges (*anémie*)
- problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas (*dyspepsie*)
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (*angioœdème*)
- démangeaisons (*prurit*)
- urticaire
- douleurs articulaires (*arthralgies*)

→ Si l'un de ces effets indésirables devient grave, parlez-en à votre médecin.

Autres effets pouvant être observés au cours du traitement contre le VIH

La fréquence des effets indésirables suivants est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- **Problèmes osseux.** Certains patients prenant une association d'antirétroviraux comme Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis peuvent développer une maladie osseuse appelée *ostéonécrose* (mort du tissu osseux causée par la perte de l'afflux sanguin vers l'os). La prise prolongée de ce type de médicament, la prise de corticoïdes, la consommation d'alcool, le système immunitaire très affaibli et le surpoids sont parmi les nombreux facteurs de risque d'être atteint par cette maladie. Les signes de l'ostéonécrose sont les suivants :
 - raideur articulaire
 - douleurs articulaires (surtout au niveau des hanches, des genoux et des épaules)
 - mouvements difficiles

→ Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et du glucose dans le sang 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 sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera 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 Appendix V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viartis

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 et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Flacons : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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/Ténofovir alafénamide Viatriis

Les substances actives sont l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide.

Chaque comprimé pelliculé d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatriis contient 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide, correspondant à 10 mg de ténofovir alafénamide ou 200 mg d'emtricitabine et du monofumarate de ténofovir alafénamide, correspondant à 25 mg de ténofovir alafénamide.

Les autres composants sont

Noyau :

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172) (comprimés pelliculés à 200 mg/10 mg uniquement), macrogol, talc, laque aluminique d'indigotine (E132) (comprimés pelliculés à 200 mg/25 mg uniquement).

Comment se présente Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatriis et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatriis 200 mg/10 mg (comprimés) sont gris, de forme rectangulaire, biconvexes, à bord biseauté (d'environ 15 mm × 7 mm de dimensions), portant, sur une face du comprimé, l'inscription « ET 1 » et V sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatriis 200 mg/25 mg (comprimés) sont bleus, de forme rectangulaire, biconvexes, à bord biseauté (d'environ 15 mm × 7 mm de dimensions), portant, sur une face du comprimé, l'inscription « ET 2 » et V sur l'autre face.

Emtricitabine/Ténofovir alafénamide Viatriis est disponible en flacon de 30 et 90 comprimés pelliculés (avec un désydratant de gel de silice qui doit être conservé dans le flacon pour protéger les comprimés). Le désydratant de gel de silice se trouve dans un sachet ou une boîte distinct(e) et ne doit pas être avalé.

Les conditionnements suivants sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 ou 90 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés à 200 mg/25 mg sont également disponibles en boîtes contenant des plaquettes de 30 ou 90 comprimés pelliculés ou des plaquettes perforées pour délivrance à l'unité de 30 x 1 ou 90 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

Fabricant :

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Hongrie

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

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 676 055 80

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{mois AAAA}>.

Autres sources d'informations

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