

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 80 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'infection par le VIH-1

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Prophylaxie pré-exposition (PrEP)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

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

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

Des formulations distinctes d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sont disponibles pour le

traitement de l'infection par le VIH-1 s'il devient nécessaire d'arrêter l'administration ou de modifier la dose de l'un des composants d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Si une dose d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est oubliée dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être pris dès que possible et le traitement doit être poursuivi normalement. Si une dose d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est oubliée et que plus de 12 heures se sont écoulées, et si l'heure de la dose suivante est proche, la dose oubliée ne doit pas être prise et le traitement doit être poursuivi normalement.

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

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Adultes insuffisants rénaux

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

Tableau 1: Recommandations de posologie chez les adultes insuffisants rénaux

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

Patients pédiatriques insuffisants rénaux

Utilisation non recommandée chez les sujets âgés de moins de 18 ans et insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale. Il est préférable qu'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka soit pris avec de la nourriture. Le comprimé peut être délité dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et administré immédiatement après.

4.3 Contre-indications

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

Utilisation en prophylaxie pré-exposition chez les sujets séropositifs au VIH-1 ou de statut virologique VIH-1 inconnu.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients porteurs de souches du VIH-1 présentant des mutations

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

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

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil n'est pas toujours efficace dans la prévention de l'acquisition du VIH-1. Le délai pour que la protection soit efficace après avoir débuté le traitement par d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas connu.

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

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

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

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

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

Importance de l'observance

L'efficacité d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dans la réduction du risque d'acquisition du VIH 1 est fortement corrélée à l'observance comme cela a été démontré par les concentrations sanguines en médicament (voir rubrique 5.1). Il doit être expliqué à intervalles réguliers aux sujets non infectés par le VIH-1 de respecter strictement le schéma posologique quotidien recommandé d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

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

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

La tolérance et l'efficacité d'emtricitabine/ténofovir dans la prophylaxie pré-exposition n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHB ou le VHC.

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

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

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

Maladie hépatique

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

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

Effets sur la fonction rénale et effets osseux chez les adultes

Effets sur la fonction rénale

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein à la fois par filtration

glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale

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

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

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

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

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

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

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

Prise en charge de la fonction rénale en prophylaxie pré-exposition

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les sujets non infectés par le VIH-1 ayant une clairance de la créatinine < 60 ml/min, par conséquent son utilisation n'est pas recommandée dans cette population. Si le taux de phosphate sérique est $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 60 ml/min chez tout patient recevant Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka en prophylaxie pré-exposition, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka doit être

envisagée chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

Effets osseux

Des anomalies osseuses telles que l'ostéomalacie pouvant se manifester par des douleurs osseuses persistantes ou qui s'aggravent et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures, peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale induite par le ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

La suspicion ou la détection d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Traitement de l'infection par le VIH-1

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées avec le ténofovir disoproxil dans des études cliniques contrôlées et randomisées sur des durées allant jusqu'à 144 semaines chez des patients infectés par le VIH ou le VHB. Ces diminutions de la DMO se sont généralement améliorées après l'arrêt du traitement.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Globalement, compte tenu des anomalies osseuses associées au ténofovir disoproxil et des limites des données à long terme sur l'impact du ténofovir disoproxil sur l'état osseux et le risque de fractures, il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose ou avec des antécédents de fractures osseuses.

Prophylaxie pré-exposition

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

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

Il existe des incertitudes quant aux effets sur la fonction rénale et aux effets osseux à long terme du ténofovir disoproxil pendant le traitement de l'infection par le VIH-1 dans la population pédiatrique et aux effets à long terme sur la fonction rénale et sur les effets osseux d'emtricitabine/ténofovir lorsqu'il est utilisé en prophylaxie pré-exposition chez les adolescents non infectés (voir rubrique 5.1). De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale après l'arrêt du ténofovir disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou après l'arrêt d'emtricitabine/ténofovir en prophylaxie pré-exposition ne peut être totalement établi.

Une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'emtricitabine/ténofovir pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou en prophylaxie pré-exposition, pour décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation au cas par cas.

Lors de l'utilisation d'emtricitabine/ténofovir en prophylaxie pré-exposition, les sujets doivent être réévalués à chaque visite afin d'établir s'ils présentent toujours un risque élevé d'infection par le VIH-1. Le risque d'infection par le VIH-1 doit être examiné au regard des potentiels effets à long terme sur la fonction rénale et sur les effets osseux de l'utilisation d'emtricitabine/ténofovir.

Effets sur la fonction rénale

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

Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être évaluée avant l'initiation d'emtricitabine/ténofovir pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou en prophylaxie pré-exposition, et doit être surveillée pendant l'utilisation comme chez les adultes (voir ci-dessus).

Prise en charge de la fonction rénale

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

Co-administration et risque de toxicité rénale

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

Insuffisance rénale

L'utilisation de Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée chez les sujets âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours de l'utilisation d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.

Effets osseux

L'utilisation du ténofovir disoproxil peut provoquer une diminution de la DMO. Les effets des variations de la DMO associées au ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures sont incertains (voir rubrique 5.1).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses pendant l'utilisation d'emtricitabine/ténofovir chez tout patient pédiatrique doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

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

particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire

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

Infections opportunistes

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

Ostéonécrose

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

Co-administration d'autres médicaments

L'utilisation d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique (voir rubrique 4.5). S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante avec des agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine.

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être administré conjointement à d'autres

médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

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

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

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

Co-administration de ténofovir disoproxil et de didanosine

La co-administration de ténofovir disoproxil et de didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique

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

Personnes âgées

Emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Les sujets âgés de plus de 65 ans sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Lactose

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, 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.

Étant donné qu'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient de l'emtricitabine et du ténofovir

disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces agents de façon individuelle peuvent se produire avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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

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

Utilisation concomitante non recommandée

Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.4). Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine

La co-administration d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et tableau 2).

Médicaments éliminés par voie rénale

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

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

Autres interactions

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

Tableau 2: Interactions entre emtricitabine/ténofovir disoproxil ou ses composant(s) individuels et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de protéase		

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

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Une exposition systémique accrue à la didanosine peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine (250 mg) avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.
Lamivudine/Ténofovir disoproxil	Lamivudine: ASC: ↓ 3 % (↓ 8 % à ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 à ↓ 12) C _{min} : NC Ténofovir: ASC: ↓ 4 % (↓ 15 à ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 à ↑ 108) C _{min} : NC	La lamivudine et l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.4).
Éfavirenz/Ténofovir disoproxil	Éfavirenz: ASC: ↓ 4 % (↓ 7 à ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 2) C _{min} : NC Ténofovir: ASC: ↓ 1 % (↓ 8 à ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 à ↑ 22) C _{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie de l'éfavirenz n'est nécessaire.
ANTI-INFECTIEUX		
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite B (VHB)		
Adéfovir dipivoxil/Ténofovir disoproxil	Adéfovir dipivoxil: ASC: ↓ 11 % (↓ 14 à ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 0) C _{min} : NC Ténofovir: ASC: ↓ 2 % (↓ 5 à ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 à ↑ 6) C _{min} : NC	L'adéfovir dipivoxil et Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.4).
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC)		
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir	Lédipasvir: ASC: ↑ 96% (↑ 74 à ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 à ↑ 84)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
(300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 à ↑ 150) Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 à ↑ 49) Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 à ↑ 84) Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 à ↑ 64) Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 à ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 à ↑ 57)	ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Lédipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: ASC: ↓ 27% (↓ 35 à ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 à ↓ 25) GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 à ↑ 63) Emtricitabine: ASC: ↔	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).

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

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Lédipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 31 à ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 à ↑ 110)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Lédipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutégravir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 65 % (↑ 59 à ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 à ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 à ↑ 126)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: ASC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42 % (↑ 37 à ↑ 49) Velpatasvir: ASC: ↑ 142 % (↑ 123 à ↑ 164) Cmax: ↑ 55 % (↑ 41 à ↑ 71) Cmin: ↑ 301 % (↑ 257 à ↑ 350) Atazanavir: ASC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39 % (↑ 20 à ↑ 61) Ritonavir: ASC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29 % (↑ 15 à ↑ 44) Emtricitabine: ASC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ténofovir: ASC: ↔ Cmax: ↑ 55 % (↑ 43 à ↑ 68) Cmin: ↑ 39 % (↑ 31 à ↑ 48)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↓ 28 % (↓ 34 à ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 à ↓ 29) GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 à ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 39 % (↑ 33 à ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 à ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 à ↑ 59)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↓ 29 % (↓ 36 à ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 à ↓ 29) GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 à ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 à ↑ 85) Lopinavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 à ↑ 57) C_{min}: ↔	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/ ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltégravir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 à ↑ 48) Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 40 % (↑ 34 à ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 à ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 à ↑ 79)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 à ↑ 67) GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↓ 53 % (↓ 61 à ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 à ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 à ↓ 48) Éfavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 81 % (↑ 68 à ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 à ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 à ↑ 143)	L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 40 % (↑ 34 to ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 to ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 to ↑ 92)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprévir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: NA GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NA Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprévir: ASC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonavir: ASC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 à ↑ 10) GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 à ↑ 16) Éfavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 à ↑ 45) C _{min} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Ribavirine/Ténofovir disoproxil	Ribavirine: ASC: ↑ 26 % (↑ 20 à ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 à ↑ 1) C _{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie de la ribavirine n'est nécessaire.
Agents antiviraux contre le virus de l'herpès		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: ASC: ↓ 9 % (↓ 16 à ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 à ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabine: ASC: ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 à ↑ 1) C _{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie du famciclovir n'est nécessaire.
Antimycobactériens		
Rifampicine/Ténofovir disoproxil	Ténofovir: ASC: ↓ 12 % (↓ 16 à ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 à ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 à ↓ 9)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate/Éthinylestradiol/ Ténofovir disoproxil	Norgestimate: ASC: ↓ 4 % (↓ 32 à ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 à ↑ 24) C _{min} : NC Éthinylestradiol: ASC: ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 à ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 à ↑ 6)	Aucune adaptation de la posologie du norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire.
IMMUNOSUPPRESSEURS		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Tacrolimus/Ténofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: ASC: ↑ 4 % (↓ 3 à ↑ 11) C_{max}: ↑ 3 % (↓ 3 à ↑ 9) C_{min}: NC Emtricitabine: ASC: ↓ 5 % (↓ 9 à ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (↓ 17 à ↓ 5) C_{min}: NC Ténofovir: ASC: ↑ 6 % (↓ 1 à ↑ 13) C_{max}: ↑ 13 % (↑ 1 à ↑ 27) C_{min}: NC	Aucune adaptation de la posologie du tacrolimus n'est nécessaire.
ANTALGIQUES OPIOÏDES		
Méthadone/Ténofovir disoproxil	Méthadone: ASC: ↑ 5 % (↓ 2 à ↑ 13) C_{max}: ↑ 5 % (↓ 3 à ↑ 14) C_{min}: NC	Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.

NC = non calculée.

NA = non applicable.

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

² Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

³ Étude menée avec 100 mg de voxilaprévir supplémentaires afin d'obtenir des expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

Il a été montré que l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka 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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Infection par le VIH-1

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

Prophylaxie pré-exposition

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables dont la relation au traitement par le ténofovir disoproxil et l'emtricitabine a été considérée comme au moins possible, lors des études cliniques et depuis leur commercialisation chez les patients infectés par le VIH-1 sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous par classe d'organe et en fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés $\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 3: Tableau récapitulatif des effets indésirables associés au ténofovir disoproxil et à l'emtricitabine sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Emtricitabine	Ténofovir disoproxil
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique:</i>		
Fréquent:	neutropénie	
Peu fréquent:	anémie ²	
<i>Affections du système immunitaire:</i>		
Fréquent:	réaction allergique	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>		
Très fréquent:		hypophosphatémie ¹
Fréquent:	hyperglycémie, hypertriglycémie	
Peu fréquent:		hypokaliémie ¹
Rare:		acidose lactique
<i>Affections psychiatriques:</i>		
Fréquent:	insomnie, rêves anormaux	
<i>Troubles du système nerveux:</i>		
Très fréquent:	céphalées	vertiges
Fréquent:	vertiges	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales:</i>		
Très fréquent:	diarrhée, nausées	diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent:	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, élévation des	douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences

Fréquence	Emtricitabine	Ténofovir disoproxil
	lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie	
Peu fréquent:		pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires:</i>		
Fréquent:	augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT, hyperbilirubinémie	augmentation des transaminases
Rare:		stéatose hépatique, hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i>		
Très fréquent:		rash
Fréquent:	éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) ²	
Peu fréquent:	angioœdème ³	
Rare:		angioœdème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques:</i>		
Très fréquent:	élévation de la créatine kinase	
Fréquent :		diminution de la densité minérale osseuse
Peu fréquent:		rhabdomyolyse ¹ , faiblesse musculaire ¹
Rare:		ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{1,3} , myopathie ¹
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>		
Peu fréquent:		augmentation de la créatinine, protéinurie, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi
Rare:		insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ³ , diabète insipide néphrogénique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>		
Très fréquent:		asthénie
Fréquent:	douleur, asthénie	

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

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

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

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale

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

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

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil seul ou en association avec d'autres antirétroviraux. Les patients présentant des facteurs de risque, tels qu'une maladie hépatique décompensée, ou les patients recevant un traitement concomitant connu pour induire une acidose lactique ont un risque accru de présenter une acidose lactique sévère, pouvant être fatale, pendant le traitement par ténofovir disoproxil.

Paramètres métaboliques

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

Syndrome de Restauration Immunitaire

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

Ostéonécrose

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

Population pédiatrique

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

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

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

Dans l'étude GS-US-104-0352, 89 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 avec un âge médian de 7 ans (intervalle: 2 à 15 ans) ont été exposés au ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de

331 semaines. Huit des 89 patients (9,0 %) ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m². Parmi eux, 3 patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le ténofovir disoproxil.

Autres populations particulières

Sujets présentant une insuffisance rénale

Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les adultes présentant une insuffisance rénale recevant du Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). L'utilisation de Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée chez les sujets âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC

Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil chez un nombre limité de patients VIH co-infectés par le VHB (n=13) ou le VHC (n=26) dans l'étude GS-01-934 était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antiviraux à usage systémique; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC: J05AR03.

Mécanisme d'action

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

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

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

Activité antivirale *in vitro*

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

Résistance

In vitro

Une résistance a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la mutation M184V/I lors d'un traitement par emtricitabine ou de la mutation K65R lors d'un traitement par ténofovir. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir ou la didanosine; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine. Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le ténofovir disoproxil.

In vivo - traitement du VIH-1

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

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

In vivo — prophylaxie pré-exposition

Des échantillons de plasma de sujets non infectés par le VIH-1 provenant des deux études cliniques, iPrEX et Partners PrEP, ont été analysés pour 4 variants du VIH-1 présentant des substitutions d'acides aminés (c'est-à-dire, K65R, K70E, M184V et M184I) qui peuvent potentiellement conférer une résistance au ténofovir ou à l'emtricitabine. Dans l'étude clinique iPrEX, aucun variant du VIH-1

exprimant K65R, K70E, M184V ou M184I n'a été détecté au moment de la séroconversion chez les sujets qui ont été infectés par le VIH-1 après leur inclusion dans l'étude. Chez 3 des 10 sujets qui présentaient une infection aiguë par le VIH au moment de l'inclusion dans l'étude, les mutations M184I et M184V du VIH ont été détectées chez les 2 sujets du bras emtricitabine/ténofovir disoproxil et chez 1 des 8 sujets du bras placebo.

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

Données cliniques

Traitement de l'infection par le VIH-1

Au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée (GS-01-934), des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont été traités soit selon un schéma posologique en une prise par jour par l'emtricitabine, le ténofovir disoproxil et l'éfavirenz (n=255), soit par une combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine administrée deux fois par jour, et d'éfavirenz une fois par jour (n=254). Les patients du groupe emtricitabine et ténofovir disoproxil ont reçu de l'emtricitabine/ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz de la semaine 96 à la semaine 144. Lors de l'entrée dans l'étude, les groupes randomisés présentaient des charges virales médianes d'ARN-VIH-1 comparables (5,02 et 5,00 log₁₀ copies/ml) et des taux de CD4 comparables (233 et 241 cellules/mm³). Le critère primaire d'efficacité de cette étude était l'obtention et le maintien de la charge virale d'ARN-VIH-1 < 400 copies/ml pendant 48 semaines. L'analyse secondaire des critères d'efficacité sur 144 semaines portait sur la proportion des patients présentant des charges virales d'ARN-VIH-1 < 400 ou < 50 copies/ml, et la variation du taux de CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude.

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

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

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

l'étude (cellules/mm ³)			
p	0,002 ^a		0,089 ^a
Différence (IC 95%)	32 (9 à 55)		41 (4 à 79)

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

** p basé sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié pour le taux de CD4 à l'entrée dans l'étude
TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (Délai jusqu'à la Perte de la Réponse Virologique)

a: Test Van Elteren

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

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

Prophylaxie pré-exposition

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

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

	Placebo (n = 1 248)	Emtricitabine/ténofovir disoproxil (n = 1 251)
Âge (années), moyenne (ET)	27 (8,5)	27 (8,6)
Groupe ethnique, N (%)		
Noirs/Afro-américains	97 (8)	117 (9)
Blancs	208 (17)	223 (18)
Métis/Autres	878 (70)	849 (68)
Asiatiques	65 (5)	62 (5)
Hispaniques/Latino-américains, N (%)	906 (73)	900 (72)
Facteurs de risque sexuels lors de la sélection		
Nombre de partenaires au cours des 12 semaines précédentes, moyenne (ET)	18 (43)	18 (35)
RARNP au cours des 12 semaines précédentes, N (%)	753 (60)	732 (59)
RARNP avec partenaires VIH+ (ou statut inconnu) au cours des 6 mois précédents, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Ayant eu des rapports sexuels tarifés au cours des 6 mois précédents, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partenaire VIH+ connu au cours des 6 mois précédents, N (%)	32 (3)	23 (2)
Séroréactivité pour la syphilis, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Infection sérique par le virus Herpes simplex de type 2, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Leucocyte estérase positive dans les urines, N (%)	22 (2)	23 (2)

RARNP = rapport anal réceptif non protégé

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

détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament (tableau 7).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo (n = 1 584)	Ténofovir disoproxil 245 mg (n = 1 584)	Emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 1 579)
Âge (années), médiane (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
Sexe, N (%)			
Hommes	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Femmes	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Caractéristiques principales du couple, N (%) ou médiane (Q1, Q3)			
Sujet marié à son/sa partenaire	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Nombre d'années de vie commune	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Nombre d'années depuis la connaissance du statut discordant	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

L'incidence de séroconversion pour le VIH est présentée dans le tableau 9. Le taux de séroconversion pour le VIH-1 était de 0,24/100 personnes-années d'exposition à l'emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les hommes et de 0,95/100 personnes-années d'exposition à l'emtricitabine/ténofovir disoproxil

chez les femmes. L'efficacité a été fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament et a été plus élevée chez les participants de la sous-étude qui ont reçu un accompagnement actif en matière d'observance et comme démontré dans le tableau 10.

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'emtricitabine/ténofovir chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Traitement de l'infection par le VIH-1 dans la population pédiatrique

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec emtricitabine/ténofovir disoproxil dans la population pédiatrique infectée par le VIH-1.

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

Études avec l'emtricitabine

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

Études avec le ténofovir disoproxil

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

Chez les patients traités par le ténofovir disoproxil ou le placebo, le Z-score moyen de densité minérale osseuse (DMO) était, à l'initiation du traitement, respectivement de -1,004 et -0,809 au niveau du rachis lombaire et de -0,866 et -0,584 pour l'ensemble du corps. Les variations moyennes du Z-score de DMO à la semaine 48 (fin de la phase en double-aveugle) étaient de -0,215 et -0,165 au niveau du rachis lombaire et de -0,254 et -0,179 pour l'ensemble du corps, respectivement pour les groupes ténofovir disoproxil et placebo. Le taux moyen de gain de DMO était plus faible dans le groupe ténofovir disoproxil que dans le groupe placebo. A la semaine 48, six adolescents du groupe de ténofovir disoproxil et un adolescent du groupe placebo présentaient une perte significative de DMO (définie par une perte > 4%). Parmi les 28 patients recevant un traitement par ténofovir disoproxil pendant 96 semaines, les Z-scores de DMO ont diminué de -0,341 au niveau du rachis lombaire et de -0,458 pour l'ensemble du corps.

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

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

Dans l'étude GS-US-104-0352, 8 sur 89 des patients pédiatriques (9,0 %) exposés au ténofovir disoproxil ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq

patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil (exposition médiane au ténofovir disoproxil: 331 semaines).

Prophylaxie pré-exposition dans la population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'emtricitabine/ténofovir disoproxil en prophylaxie pré-exposition chez les adolescents respectant le schéma posologique quotidien devraient être comparables à celles observées chez les adultes au même degré d'observance. Les effets potentiels sur la fonction rénale et les effets osseux potentiels de l'utilisation à long terme d'emtricitabine/ténofovir en prophylaxie pré-exposition chez les adolescents sont incertains (voir rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de

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

Personnes âgées

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

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

Il est attendu que les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir (administré sous forme de ténofovir disoproxil) soient comparables chez les adolescents infectés par le VIH-1 et chez les adolescents non infectés étant donné que les expositions à l'emtricitabine et au ténofovir sont comparables chez les adolescents et les adultes infectés par le VIH-1, et les expositions à l'emtricitabine et au ténofovir sont comparables chez les adultes infectés par le VIH-1 et chez les adultes non infectés.

Insuffisance rénale

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

L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ chez les sujets ayant

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

L'augmentation de l'intervalle d'administration d'emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale modérée peut entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des $C_{\min}$ plus basses que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Chez des sujets à un stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, l'exposition moyenne à l'emtricitabine et au ténofovir a augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 72 heures atteignant 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ d'emtricitabine et sur 48 heures atteignant 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ de ténofovir.

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

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

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Emtricitabine

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

Ténofovir disoproxil

Pour le ténofovir disoproxil, les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme

et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la DMO (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients, enfants ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutané (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

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

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

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

Association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Amidon prégélatinisé
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Stéaryle fumarate de sodium
Acide stéarique

Pelliculage

Hypromellose 5 cP
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Laque aluminique d'indigotine (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Péremption après première ouverture du flacon: 2 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette

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

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

Flacon HDPE

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette

Plaquettes OPA/Alu/PE+DES/ - Aluminium

Boîtes de 28, 84 comprimés pelliculés et 28 x 1 comprimé pelliculé.

Flacon HDPE

Flacon en polyéthylène haute densité (HDPE) muni d'une fermeture avec sécurité enfants inviolable en polypropylène avec un déshydratant de gel de silice.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

Plaquette

EU/1/16/1151/001 - 28 comprimés pelliculés

EU/1/16/1151/003 - 84 comprimés pelliculés

EU/1/16/1151/005 – 28 x 1 comprimé pelliculé

Flacon

EU/1/16/1151/002 - 30 comprimés pelliculés

EU/1/16/1151/004 - 90 (30x3) comprimés pelliculés

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

Date de la première autorisation: 8 décembre 2016

Date du dernier renouvellement: 15 septembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

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

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (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.

- Mesures additionnelles de réduction du risque

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

- brochure éducationnelle sur la PrEP destinée aux prescripteurs intitulée « Informations

- importantes de sécurité destinées aux prescripteurs à propos d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dans l'indication de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) »;
- liste de contrôle pour les prescripteurs dans l'indication PrEP;
- brochure éducationnelle sur la PrEP destinée aux sujets à risque intitulée « Informations importantes à propos de l'utilisation de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour réduire le risque d'acquisition de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) »;
- carte de rappel dans l'indication PrEP.

Brochure éducationnelle sur la PrEP destinée aux prescripteurs:

- rappel des informations clés de sécurité concernant l'utilisation d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dans la PrEP chez les adultes et les adolescents;
- rappel des facteurs permettant d'identifier les sujets à haut risque d'acquisition du VIH-1;
- rappel sur le risque de développement de résistance au VIH-1 chez les sujets présentant une infection par le VIH-1 non diagnostiquée;
- présentation d'informations de sécurité concernant l'observance du traitement, le dépistage du VIH, les effets rénaux et osseux et le statut sérologique du VHB.

Liste de contrôle destinée aux prescripteurs dans l'indication PrEP:

- rappels des évaluations et conseils à fournir lors de la première consultation et lors du suivi.

Brochure éducationnelle sur la PrEP destinée aux sujets à risque (devant être remise par le professionnel de santé):

- rappels sur les informations que le sujet doit connaître avant et pendant la prise d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dans la réduction du risque d'acquisition de l'infection par le VIH;
- rappel sur l'importance d'une observance stricte du schéma posologique recommandé;
- informations sur la façon de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka;
- informations sur les effets indésirables éventuels;
- informations sur la façon de conserver Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Carte de rappel dans l'indication PrEP destinée aux sujets à risque (devant être remise par le professionnel de santé):

- rappel concernant l'observance du schéma posologique;
- rappel concernant l'importance de se rendre aux consultations planifiées.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE/plaquettes et flacons

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

emtricitabine/ténofovir disoproxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Plaquettes:

28 comprimés pelliculés

84 comprimés pelliculés

28 x 1 comprimé pelliculé

Flacon:

30 comprimés pelliculés

90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Flacon:

Péremption après première ouverture du flacon: 2 mois.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Plaquette:

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

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

Flacon:

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

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

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

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

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

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

Plaquette:

28 comprimés pelliculés: EU/1/16/1151/001

84 comprimés pelliculés: EU/1/16/1151/003

28 x 1 comprimé pelliculé: EU/1/16/1151/005

Flacon:

30 comprimés pelliculés: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) comprimés pelliculés: EU/1/16/1151/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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**

PLAQUETTE (OPA/Alu/PE+DES–Alu)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

emtricitabine/ténofovir disoproxil

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

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

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

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

emtricitabine/ténofovir disoproxil

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

EXP

Péremption après première ouverture du flacon: 2 mois.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg comprimés pelliculés emtricitabine/ténofovir disoproxil

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)**
- **Il est également utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans pesant au moins 35 kg**, ayant déjà été traités par d'autres médicaments contre le VIH qui ne sont plus efficaces ou qui ont causé des effets indésirables
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut être administré à la place de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil pris séparément aux mêmes doses.

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est également utilisé pour réduire le risque d'être infecté par le VIH-1 chez l'adulte et chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans pesant au moins 35 kg**, lorsqu'il est pris quotidiennement, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque.
Voir rubrique 2 pour la liste des précautions à prendre contre l'infection par le VIH.

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

Ne prenez jamais Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour traiter l'infection par le VIH ou réduire le risque d'être infecté par le VIH si vous êtes allergique à l'emtricitabine, au ténofovir, au ténofovir disoproxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

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

Avant de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour réduire le risque d'être infecté par le VIH:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka permet seulement de réduire le risque de contracter le VIH **avant** d'être infecté.

- **Vous devez être séronégatif/séronégative pour le VIH avant de commencer à prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour réduire le risque d'être infecté(e) par le VIH.** Vous devez vous faire dépister pour vérifier que vous n'avez pas déjà contracté l'infection au VIH. Ne prenez pas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour réduire le risque tant que votre séronégativité pour le VIH n'est pas confirmée. Les personnes infectées par le VIH doivent prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en association avec d'autres médicaments.
 - **De nombreux tests de dépistage du VIH peuvent ne pas détecter une infection récente.** Si vous présentez des symptômes pseudo-grippaux, cela pourrait être le signe que vous avez récemment été infecté(e) par le VIH.
Les symptômes suivants peuvent être des signes d'infection par le VIH:
 - Fatigue
 - Fièvre
 - Douleurs articulaires ou courbatures
 - Maux de tête
 - Vomissements ou diarrhées
 - Éruption cutanée
 - Sueurs nocturnes
 - Ganglions lymphatiques gonflés au niveau du cou ou de l'aîne
- **Informez votre médecin en cas de symptômes pseudo-grippaux** – que ce soit au cours du mois précédant le début du traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ou à tout moment au cours du traitement.

Avertissements et précautions

Pendant la prise d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour réduire le risque d'être infecté par le VIH:

- Prenez Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tous les jours **pour réduire le risque, pas uniquement lorsque vous suspectez un risque d'infection au VIH.** N'oubliez aucune dose d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et n'arrêtez pas de prendre le médicament. Le fait d'oublier des doses pourrait augmenter le risque d'être infecté par le VIH.
- Faites régulièrement un dépistage du VIH.
- Si vous pensez avoir été infecté(e) par le VIH, informez votre médecin immédiatement. Il pourra réaliser des examens supplémentaires pour s'assurer que vous êtes toujours séronégatif/séronégative pour le VIH.
- **Le fait de seulement prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'empêche pas forcément de contracter le VIH.**
 - Adoptez toujours des pratiques sexuelles à moindre risque. Utilisez des préservatifs pour

- limiter le contact avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.
- Ne partagez pas vos effets personnels ayant pu être en contact avec du sang ou des fluides corporels, tels que les brosses à dents et les lames de rasoir.
- Ne partagez pas et ne réutilisez pas des aiguilles ou d'autres dispositifs d'injection ou matériels d'utilisation de drogues.
- Faites un dépistage des autres infections sexuellement transmissibles telles que la syphilis et la gonorrhée. Ces infections facilitent l'infection par le VIH.

Si vous avez des questions sur la façon d'éviter d'être infecté(e) par le VIH ou d'éviter de contaminer d'autres personnes, adressez-vous à votre médecin.

Pendant la prise d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour traiter l'infection par le VIH ou réduire le risque d'être infecté par le VIH:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut avoir un effet sur vos reins.** Avant et pendant le traitement, votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin d'évaluer votre fonction rénale. Veuillez informer votre médecin si vous avez une maladie rénale ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être administré aux adolescents présentant des problèmes rénaux. Si vous avez une maladie rénale, votre médecin pourra vous conseiller d'arrêter de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ou, si vous êtes déjà infecté(e) par le VIH, de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka moins fréquemment. L'utilisation d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée si vous avez une maladie rénale sévère ou si vous êtes sous dialyse.
- **Si vous souffrez d'ostéoporose, présentez des antécédents de fracture osseuse ou avez des problèmes osseux, informez-en votre médecin.**
- Des **problèmes osseux** (se manifestant par des douleurs osseuses persistantes ou qui s'aggravent et conduisant parfois à des fractures) peuvent également se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*). Si vous présentez des douleurs osseuses ou des fractures, informez-en votre médecin.

Le ténofovir disoproxil peut également entraîner une perte de la masse osseuse. La perte osseuse la plus prononcée a été observée dans des études cliniques où les patients étaient traités par le ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé.

Globalement, les effets du ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures chez les patients adultes et pédiatriques sont incertains.

- **Veillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients infectés par le VIH ayant une maladie du foie (y compris une hépatite chronique B ou C) et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B ou C, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté.
- **Vous devez connaître votre statut sérologique pour le virus de l'hépatite B (VHB)** avant de commencer à prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Si vous présentez une infection par le VHB, il y a un risque important de problèmes hépatiques lorsque vous arrêtez de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, que vous soyez ou non co-infecté(e) par le VIH. Il est important de ne pas arrêter de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sans en parler à votre médecin: voir rubrique 3, *N'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*.
- **Si vous avez plus de 65 ans, veuillez en informer votre médecin.** Emtricitabine/Tenofovir

disoproxil Krka n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans.

- **Si vous présentez une intolérance au lactose, veuillez en informer votre médecin** (voir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient du lactose ci-après dans cette rubrique).

Enfants et adolescents

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Autres médicaments et Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

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

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

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

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

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec des aliments et boissons

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

Grossesse et allaitement

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

Si vous avez pris Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 INTI 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/Tenofovir disoproxil Krka.** En effet, les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel humain.
- 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/Tenofovir disoproxil Krka peut provoquer des vertiges. Si des vertiges surviennent au cours du traitement par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, **il est déconseillé de conduire** et d'utiliser certains outils ou machines.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient du lactose

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient du sodium

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

3. Comment prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

La dose recommandée d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour traiter l'infection par le VIH est:

- **Adulte:** un comprimé par jour, dans la mesure du possible, avec de la nourriture.
- **Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans pesant au moins 35 kg:** un comprimé par jour, dans la mesure du possible avec de la nourriture.

La dose recommandée de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour réduire le risque d'être infecté par le VIH est:

- **Adulte:** un comprimé par jour, dans la mesure du possible avec de la nourriture.
- **Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans pesant au moins 35 kg:** un comprimé par jour, dans la mesure du possible avec de la nourriture.

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

- **Prenez toujours la dose indiquée par votre médecin** afin de garantir la pleine efficacité de

vos médicaments et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans avoir consulté auparavant votre médecin.

- **Si vous êtes traité pour une infection par le VIH**, votre médecin vous prescrira Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec d'autres antirétroviraux. Veuillez lire la notice des autres antirétroviraux pour savoir comment prendre ces médicaments.
- **Si vous prenez Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour réduire le risque d'être infecté par le VIH**, prenez Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tous les jours, pas uniquement lorsque vous suspectez un risque d'infection au VIH.

Si vous avez des questions sur la façon d'éviter d'être infecté par le VIH ou d'éviter de contaminer d'autres personnes, adressez-vous à votre médecin.

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

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

Si vous oubliez une dose

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

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

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

N'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Si vous prenez Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour le traitement de l'infection par le VIH**, l'arrêt des comprimés peut réduire l'efficacité du traitement anti-VIH recommandé par votre médecin.
- **Si vous prenez Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pour réduire le risque d'être infecté par le VIH**, n'arrêtez pas de prendre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et n'oubliez aucune dose. L'arrêt d'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ou l'oubli de doses, pourrait augmenter le risque d'être infecté par le VIH.

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

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

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

hépatite B.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables graves éventuels:

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

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

- **Signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients ayant une infection avancée par le VIH (SIDA) et des antécédents d'infections opportunistes (infections survenant chez les personnes ayant un système immunitaire affaibli), des signes et symptômes d'inflammation dus à des infections précédentes peuvent apparaître peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant ainsi de lutter contre les infections précédentes, même sans symptômes apparents.
- **Des maladies auto-immunes**, lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme, peuvent également survenir après le début du traitement de l'infection par le VIH. Les maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement. Soyez vigilant(e) aux symptômes d'infection ou à d'autres symptômes, tels que:
 - Faiblesse musculaire
 - Faiblesse commençant dans les mains et les pieds et remontant vers le tronc
 - Palpitations, tremblements ou hyperactivité

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

Effets indésirables éventuels:

Effets indésirables très fréquents

(pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

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

Des analyses peuvent également montrer:

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

Effets indésirables fréquents

(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

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

Des examens peuvent également montrer:

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

Effets indésirables peu fréquents

(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

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

Des examens peuvent également montrer:

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

Effets indésirables rares

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

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

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

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

La fréquence des effets indésirables suivants est indéterminée.

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

- Raideur articulaire
- Sensibilité et douleurs articulaires (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule)
- Mouvements difficiles

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

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

Autres effets chez les enfants

- Les enfants recevant de l'emtricitabine présentent très fréquemment des changements de couleur de la peau, notamment
 - l'apparition de taches sombres sur la peau
- Les enfants présentent fréquemment une diminution du nombre de globules rouges (anémie)
 - entraînant une sensation de fatigue ou un essoufflement

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

Déclaration des effets indésirables

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

5. Comment conserver Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

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

Plaquette

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

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

Flacon

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

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

Péremption après première ouverture du flacon: 2 mois.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Les substances actives** sont l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil. Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (correspondant à 300,7 mg de succinate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.

– **Les autres composants sont:**

Noyau du comprimé: amidon pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarilfumarate sodique, acide stéarique.

Pelliculage: hypromellose 5 cP, dioxyde de titane (E171), macrogol, laque aluminique d'indigotine (E132). Voir section 2 « Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient du lactose », « Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient du sodium ».

Comment se présente Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et contenu de l'emballage extérieur

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est disponible en boîte de 28, 84 comprimés pelliculés et 28 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes.

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

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

Fabricant:

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

Norge

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: +30 2107717598

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

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

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