Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 200/300 mg
2040755

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS.

EMTRICITABINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2004 **POM Schedule: S2 NS2 PP**

WARNING: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS, POST-TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B, and RISK OF DRUG RESISTANCE WITH USE OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLET FOR PrEP IN UNDIAGNOSED EARLY HIV-1 INFECTION

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including tenofovir disoproxil fumarate, a component of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet. (5.1)**
- **Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients coinfected with HIV-1 and HBV who have discontinued emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Therefore, hepatic function should be monitored closely in HBV-infected patients who discontinue emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted. (5.2)**
- **Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets used for a PrEP indication must only be prescribed to individuals confirmed to be HIV-negative immediately prior to initial use and periodically during use. Drug-resistant HIV-1 variants have been identified with the use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for a PrEP indication following undetected acute HIV-1 infection. Do not initiate emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for a PrEP indication if signs or symptoms of acute HIV infection are present unless negative infection status is confirmed. (5.9)**

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage	
Treatment of HIV-1 infection (1.1)	03/2016
Dosage and Administration (2.2)	03/2016
Warnings and Precautions	
Coadministration with Other Products (5.4)	03/2016

INDICATIONS AND USAGE

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is a combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, both nucleoside analog HIV-1 reverse transcriptase inhibitors.

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 17 kg. (1)

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Treatment of HIV-1 Infection (2.1)

- Recommended dose in adults and pediatric patients weighing greater than or equal to 35 kg: One emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet (containing 200 mg/300 mg of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) once daily taken orally with or without food. (2.1)
- Recommended dose in pediatric patients weighing greater than or equal to 17 kg and able to swallow a whole tablet: one emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate low strength tablet (100 mg/150 mg, 133 mg/200 mg, or 167 mg/250 mg based on body weight) once daily taken orally with or without food. (2.2)
- Recommended dose in renally impaired HIV-1 infected adult patients: Creatinine clearance 30 to 49 mL/min: 1 tablet every 48 hours. (2.4) CrCl below 30 mL/min or hemodialysis: Do not use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. (2.4)

Pre-exposure Prophylaxis (2.3)

- Recommended dose in HIV-1 uninfected adults: One tablet (containing 200 mg/300 mg of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) once daily taken orally with or without food. (2.3)
- Recommended dose in renally impaired HIV-uninfected individuals: Do not use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in HIV-uninfected individuals if CrCl is below 60 mL/min. If a decrease in CrCl is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate. (3)

CONTRAINDICATIONS

Do not use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for pre-exposure prophylaxis in individuals with unknown or positive HIV-1 status. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should be used in HIV-infected patients only in combination with other antiretroviral agents. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- New onset or worsening renal impairment: Can include acute renal failure and Fanconi syndrome. Assess estimated creatinine clearance before initiating treatment with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. In patients at risk for renal dysfunction, assess estimated creatinine clearance, serum phosphorus, urine glucose and urine protein before initiating treatment with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and periodically during treatment. Avoid administering emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with concurrent or recent use of nephrotoxic drugs. (5.3)
- Coadministration with Other Products: Do not use with drugs containing emtricitabine, tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate including ATRIPLA, COMPLERA, emtricitabine, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD, tenofovir disoproxil fumarate.; or with drugs containing lamivudine. Do not administer in combination with HEPSERA. (5.4)
- Decreases in bone mineral density (BMD): Consider assessment of BMD in patients with a history of pathologic fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. (5.5)
- Redistribution/accumulation of body fat: Observed in patients receiving antiretroviral therapy. (5.6)
- Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.7)
- Triple nucleoside-only regimens: Early virologic failure has been reported in HIV-infected patients. Monitor carefully and consider treatment modification. (5.8)
- Comprehensive management to reduce the risk of acquiring HIV-1: Use as part of a comprehensive prevention strategy including other prevention measures; strictly adhere to dosing schedule. (5.9)
- Management to reduce the risk of acquiring HIV-1 drug resistance:
  Prior to initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP -if clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (<1 month) exposures are suspected, delay starting PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test approved by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection.
  While using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP - HIV-1 screening tests should be repeated at least every 3 months. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

In HIV-1 infected patients, the most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 10%) are diarrhea, nausea, fatigue, headache, dizziness, depression, insomnia, abnormal dreams, and rash. (6.1)

In HIV-1 uninfected individuals in PrEP trials, adverse reactions that were reported by more than 2% of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate subjects and more frequently than by placebo subjects were headache, abdominal pain and weight decreased. (6.2)

DRUG INTERACTIONS

- Didanosine: Tenofovir disoproxil fumarate increases didanosine concentrations. Use with caution and monitor for evidence of didanosine toxicity (e.g., pancreatitis, neuropathy) when coadministered. Consider dose reductions or discontinuations of didanosine if warranted. (7.1)
- HIV-1 protease inhibitors: Coadministration decreases atazanavir concentrations and increases tenofovir concentrations. When coadministered with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, use atazanavir given with ritonavir. Coadministration of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with atazanavir and ritonavir, darunavir and ritonavir, or lopinavir/ritonavir increases tenofovir concentrations. Monitor for evidence of tenofovir toxicity. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing mothers: Women infected with HIV-1 should be instructed not to breast feed. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 05/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNINGS: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS, POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B, and RISK OF DRUG RESISTANCE WITH USE OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE FOR PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP) IN UNDIAGNOSED EARLY HIV-1 INFECTION

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Treatment of HIV-1 Infection
1.2 Pre-Exposure Prophylaxis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose for Treatment of HIV-1 Infection in Adults and Pediatric Patients Weighing 35 kg or More
2.2 Recommended Dose for Treatment of HIV-1 Infection in Pediatric Patients Weighing 17kg or More and Able to Swallow a Whole Tablet
2.3 Recommended Dose for Pre-exposure Prophylaxis
2.4 Dose Adjustment for Renal Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis
5.2 HBV Infection
5.3 New Onset or Worsening Renal Impairment
5.4 Coadministration with Other Products
5.5 Bone Effects of Tenofovir DF
5.6 Fat Redistribution
5.7 Immune Reconstitution Syndrome
5.8 Early Virologic Failure
5.9 Comprehensive Management to Reduce the Risk of Acquiring HIV-1
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials Experience in HIV-1 Infected Subjects
6.2 Adverse Reactions from Clinical Trial Experience in HIV-1 Uninfected Adult Subjects
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Didanosine
7.2 HIV-1 Protease Inhibitors
7.3 Hepatitis C Antiviral Agents
7.4 Drugs Affecting Renal Function
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Patients with Impaired Renal Function
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Study 934
14.2 iPrEx Trial
14.3 Partners PrEP Trial
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS, POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B, and RISK OF DRUG RESISTANCE WITH USE OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS FOR PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP) IN UNDIAGNOSED EARLY HIV-1 INFECTION

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including tenofovir disoproxil fumarate, a component of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, in combination with other antiretrovirals *[See Warnings and Precautions (5.1)]*

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection and the safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets have not been established in patients coinfected with HBV and HIV-1. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HBV and HIV-1 and have discontinued emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Therefore, hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who are infected with HBV and discontinue emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted *[See Warnings and Precautions (5.2)]*.

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets used for a PrEP indication must only be prescribed to individuals confirmed to be HIV-negative immediately prior to initiating and periodically (at least every 3 months) during use. Drug-resistant HIV-1 variants have been identified with use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for a PrEP indication following undetected acute HIV-1 infection. Do not initiate emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for a PrEP indication if signs or symptoms of acute HIV-1 infection are present unless negative infection status is confirmed *[See Warnings and Precautions (5.9)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of HIV-1 Infection

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet, a combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 17 kg. *[See Dosage and Administration (2) and Clinical Studies (14)]*.

The following points should be considered when initiating therapy with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for the treatment of HIV-1 infection:

- It is not recommended that emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet be used as a component of a triple nucleoside regimen.
- Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet should not be coadministered with ATRIPLA®, COMPLERA®, emtricitabine, GENVOYA®, ODEFSEY®, STRIBILD®, tenofovir disoproxil fumarate or lamivudine-containing products *[See Warnings and Precautions (5.4)]*.
- In treatment experienced patients, the use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet should be guided by laboratory testing and treatment history *[See Microbiology (12.4)]*.

1.2 Pre-Exposure Prophylaxis

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk. This indication is based on clinical trials in men who have sex with men (MSM) at high risk for HIV-1 infection and in heterosexual serodiscordant couples *[See Clinical Studies (14.2, 14.3)]*.

When considering emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet for pre-exposure prophylaxis the following factors may help to identify individuals at high risk:

- has partner(s) known to be HIV-1 infected, or
- engages in sexual activity within a high prevalence area or social network and one or more of the following:
  - inconsistent or no condom use
  - diagnosis of sexually transmitted infections
  - exchange of sex for commodities (such as money, food, shelter, or drugs)
  - use of illicit drugs or alcohol dependence
  - incarceration
  - partner(s) of unknown HIV-1 status with any of the factors listed above

When prescribing emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet for pre-exposure prophylaxis, healthcare providers must:

- prescribe emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet as part of a comprehensive prevention strategy because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is not always effective in preventing the acquisition of HIV-1 *[See Warnings and Precautions (5.9)]*;
- counsel all uninfected individuals to strictly adhere to the recommended emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet dosing schedule because the effectiveness of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet in reducing the risk of acquiring HIV-1 was strongly correlated with adherence as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials *[See Warnings and Precautions (5.9)]*;
- confirm a negative HIV-1 test immediately prior to initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet for a PrEP indication. If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (<1 month) exposures are suspected, delay starting PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test approved by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection. *[See Warnings and Precautions (5.9)]*; and
- screen for HIV-1 infection at least once every 3 months while taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet for PrEP.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose for Treatment of HIV-1 Infection in Adults and Pediatric Patients Weighing 35 Kg or More

The recommended dose of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in adults and in pediatric patients with body weight greater than or equal to 35 kg is one tablet (containing 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate) once daily taken orally with or without food.

2.2 Recommended Dose for Treatment of HIV-1 Infection in Pediatric Patients Weighing at Least 17kg or More and Able to Swallow a Whole Tablet

The recommended oral dose for pediatric patients weighing greater than or equal to 17 kg and who are able to swallow a whole tablet, is one emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate low strength tablet (emtricitabine [FTC]/tenofovir disoproxil fumarate [TDF]) (167 mg/250 mg, 133 mg/200 mg, or 100 mg/150 mg based on body weight) taken orally once daily with or without food.

The recommended oral dosage of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate low strength tablets is presented in Table 1. Weight should be monitored periodically and the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet dose adjusted accordingly.

Table 1 Dosing for Pediatric Patients Weighing 17 kg to less than 35 kg using Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate Low Strength Tablets

Body Weight (kg)	Dosing of FTC (mg)/TDF (mg)
17 to less than 22	one 100/150 tablet once daily
22 to less than 28	one 133/200 tablet once daily
28 to less than 35	one 167/250 tablet once daily

2.3 Recommended Dose for Pre-exposure Prophylaxis

The dose of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet in HIV-1 uninfected adults is one tablet (containing 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate) once daily taken orally with or without food.

2.4 Dose Adjustment for Renal Impairment

Treatment of HIV-1 infection

Significantly increased drug exposures occurred when emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate tablets were administered to subjects with moderate to severe renal impairment *[See emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate Package Insert]*. Therefore, adjust the dosing interval of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet in HIV-1 infected adult patients with baseline creatinine clearance 30 to 49 mL/min using the recommendations in Table 2. These dosing interval recommendations are based on modeling of single-dose pharmacokinetic data in non-HIV infected subjects. The safety and effectiveness of these dosing interval adjustment recommendations have not been clinically evaluated in patients with moderate renal impairment, therefore clinical response to treatment and renal function should be closely monitored in these patients *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.

No dose adjustment is necessary for HIV-1 infected patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 to 80 mL/min). No data are available to make dose recommendations in pediatric patients with renal impairment.

Table 2 Dosage Adjustment for HIV-1 Infected Adult Patients with Altered Creatinine Clearance

	Creatinine Clearance (mL/min)[a]		
	≥50	30–49	<30 (Including Patients Requiring Hemodialysis)
Recommended Dosing Interval	Every 24 hours	Every 48 hours	Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate should not be administered.

a. Calculated using ideal (lean) body weight

Routine monitoring of estimated creatinine clearance, serum phosphorus, urine glucose, and urine protein should be performed in all individuals with mild renal impairment *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.

Pre-exposure Prophylaxis

Do not use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet for a PrEP indication in HIV-1 uninfected individuals with estimated creatinine clearance below 60 mL/min *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.

Routine monitoring of estimated creatinine clearance, serum phosphorus, urine glucose, and urine protien should be performed in all individuals with mild renal impairment. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet for PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate is available as tablets. Each tablet contains 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil). The tablets are blue, capsule shaped, film coated tablets, debossed with 'H' on one side and with '124' on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Do not use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for pre-exposure prophylaxis in individuals with unknown or positive HIV-1 status. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should be used in HIV-infected patients only in combination with other antiretroviral agents

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including tenofovir disoproxil fumarate, a component of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet, in combination with other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged nucleoside exposure may be risk factors. Particular caution should be exercised when administering nucleoside analogs to any patient or uninfected individual with known risk factors for liver disease; however, cases have also been reported in HIV-1 infected patients with no known risk factors. Treatment with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be suspended in any patient or uninfected individual who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

5.2 HBV Infection

It is recommended that all individuals be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate is not approved for the treatment of chronic HBV infection and the safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate have not been established in patients infected with HBV. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with HBV and HIV-1 and have discontinued emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. In some patients infected with HBV and treated with emtricitabine, the exacerbations of hepatitis B were associated with liver decompensation and liver failure. Patients who are infected with HBV should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted. HBV-uninfected individuals should be offered vaccination.

5.3 New Onset or Worsening Renal Impairment

Emtricitabine and tenofovir are principally eliminated by the kidney. Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome (renal tubular injury with severe hypophosphatemia), has been reported with the use of tenofovir disoproxil fumarate *[See Adverse Reactions (6.3)]*.

It is recommended that estimated creatinine clearance be assessed in all individuals prior to initiating therapy and as clinically appropriate during therapy with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. In patients at risk of renal dysfunction, including patients who have previously experienced renal events while receiving HEPSERA®, it is recommended that estimated creatinine clearance, serum phosphorus, urine glucose, and urine protein be assessed prior to initiation of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, and periodically during emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate therapy.

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent (e.g., high-dose or multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)) *[See Drug Interactions (7.4)]*. Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in HIV-infected patients with risk factors for renal dysfunction who appeared stable on tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF). Some patients required hospitalization and renal replacement therapy. Alternatives to NSAIDs should be considered, if needed, in patients at risk for renal dysfunction.

Persistent or worsening bone pain, pain in extremities, fractures and/or muscular pain or weakness may be manifestations of proximal renal tubulopathy and should prompt an evaluation of renal function in at-risk patients.

Treatment of HIV-1 Infection

Dosing interval adjustment of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and close monitoring of renal function are recommended in all patients with estimated creatinine clearance 30 to 49 mL/min *[See Dosage and Administration (2.4)]*. No safety or efficacy data are available in patients with renal impairment who received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate using these dosing guidelines, so the potential benefit of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate therapy should be assessed against the potential risk of renal toxicity. Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate should not be administered to patients with estimated creatinine clearance below 30 mL/min or patients requiring hemodialysis.

Pre-exposure Prophylaxis

Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication should not be used if estimated creatinine clearance is less than 60 mL/min. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use *[See Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Coadministration with Other Products

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is a fixed-dose combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Do not coadminister emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with other drugs containing emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate, or containing tenofovir alafenamide, including ATRIPLA, COMPLERA, emtricitabine, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD, or tenofovir disoproxil fumarate. Due to similarities between emtricitabine and lamivudine, do not coadminister emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with other drugs containing lamivudine, including Combivir (lamivudine/zidovudine), Dutrebis (lamivudine/raltegravir), Epivir or Epivir-HBV (lamivudine), Epzicom (abacavir sulfate/lamivudine), Triumeq (abacavir sulfate/dolutegravir/lamivudine), or Trizivir (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine).

Do not coadminister emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with HEPSERA (adefovir dipivoxil).

5.5 Bone Effects of Tenofovir DF

Bone Mineral Density :

In clinical trials in HIV-1 infected adults and in a clinical trial of HIV-1 uninfected individuals, tenofovir DF was associated with slightly greater decreases in bone mineral density (BMD) and increases in biochemical markers of bone metabolism, suggesting increased bone turnover relative to comparators *[See Adverse Reactions (6.2)* and tenofovir disoproxil fumarate prescribing information]. Serum parathyroid hormone levels and 1,25 Vitamin D levels were also higher in subjects receiving tenofovir*]* DF.

Clinical trials evaluating tenofovir DF in pediatric and adolescent subjects were conducted. Under normal circumstances, BMD increases rapidly in pediatric patients. In HIV-1 infected subjects aged 2 years to less than 18 years, bone effects were similar to those observed in adult subjects and suggest increased bone turnover. Total body BMD gain was less in the tenofovir DF treated HIV-1 infected pediatric subjects as compared to the control groups. Similar trends were observed in chronic hepatitis B infected adolescent subjects aged 12 years to less than 18 years. In all pediatric trials, skeletal growth (height) appeared to be unaffected. For more information, please consult the tenofovir disoproxil fumarate prescribing information.

The effects of tenofovir DF-associated changes in BMD and biochemical markers on long-term bone health and future fracture risk are unknown. Assessment of BMD should be considered for adult and pediatric patients who have a history of pathologic bone fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. Although the effect of supplementation with calcium and vitamin D was not studied, such supplementation may be beneficial. If bone abnormalities are suspected then appropriate consultation should be obtained.

Mineralization Defects:

Cases of osteomalacia associated with proximal renal tubulopathy, manifested as bone pain or pain in extremities and which may contribute to fractures, have been reported in association with the use of tenofovir DF *[See Adverse Reactions (6.3)]*. Arthralgias and muscle pain or weakness have also been reported in cases of proximal renal tubulopathy. Hypophosphatemia and osteomalacia secondary to proximal renal tubulopathy should be considered in patients at risk of renal dysfunction who present with persistent or worsening bone or muscle symptoms while receiving products containing tenofovir DF *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.

5.6 Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in HIV-1 infected patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

5.7 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in HIV-1 infected patients treated with combination antiretroviral therapy, including emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, HIV-1 infected patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections [such as *Mycobacterium avium infection, cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP), or tuberculosis], which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment.

5.8 Early Virologic Failure

Clinical trials in HIV-1 infected subjects have demonstrated that certain regimens that only contain three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) are generally less effective than triple drug regimens containing two NRTIs in combination with either a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or a HIV-1 protease inhibitor. In particular, early virological failure and high rates of resistance substitutions have been reported. Triple nucleoside regimens should therefore be used with caution. Patients on a therapy utilizing a triple nucleoside-only regimen should be carefully monitored and considered for treatment modification.

5.9 Comprehensive Management to Reduce the Risk of Acquiring HIV-1

Use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis only as part of a comprehensive prevention strategy that includes other prevention measures, such as safer sex practices, because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is not always effective in preventing the acquisition of HIV-1 *[See Clinical Studies (14.2 and 14.3)]*.

- Counsel uninfected individuals about safer sex practices that include consistent and correct use of condoms, knowledge of their HIV-1 status and that of their partner(s), and regular testing for other sexually transmitted infections that can facilitate HIV-1 transmission (such as syphilis and gonorrhea).
- Inform uninfected individuals about and support their efforts in reducing sexual risk behavior.

Use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to reduce the risk of acquiring HIV-1 only in individuals confirmed to be HIV-negative. HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking only emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate alone does not constitute a complete treatment regimen for HIV-1 treatment *[See Microbiology: Resistance (12.4)]*; therefore, care should be taken to minimize drug exposure in HIV-infected individuals.

- Many HIV-1 tests, such as rapid tests, detect anti-HIV antibodies and may not identify HIV-1 during the acute stage of infection. Prior to initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication, evaluate seronegative individuals for current or recent signs or symptoms consistent with acute viral infections (e.g., fever, fatigue, myalgia, skin rash, etc.) and ask about potential exposure events (e.g., unprotected, or condom broke during sex with an HIV-1 infected partner) that may have occurred within the last month.
- If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (<1 month) exposures are suspected, delay starting PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test approved by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection.
- While using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication, HIV-1 screening tests should be repeated at least every 3 months. If symptoms consistent with acute HIV-1 infection develop following a potential exposure event, PrEP should be discontinued until negative infection status is confirmed using a test approved by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1, including acute or primary HIV-1 infection.

Counsel uninfected individuals to strictly adhere to the recommended emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate dosing schedule. The effectiveness of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in reducing the risk of acquiring HIV-1 is strongly correlated with adherence as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials *[See Clinical Studies (14.2 and 14.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis *[See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Severe Acute Exacerbations of hepatitis B *[See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]*.
- New Onset or Worsening Renal Impairment *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Bone Effects of Tenofovir DF *[See Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Immune Reconstitution Syndrome *[See Warnings and Precautions (5.7)]*.

6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials Experience in HIV-1 Infected Subjects

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Clinical Trials in Adult Subjects

The most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 10%, any severity) occurring in Study 934, an active-controlled clinical trial of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate, include diarrhea, nausea, fatigue, headache, dizziness, depression, insomnia, abnormal dreams, and rash. See also Table 3 for the frequency of treatment-emergent adverse reactions (Grades 2 to 4) occurring in greater than or equal to 5% of subjects treated in any treatment group in this trial.

Skin discoloration, manifested by hyperpigmentation on the palms and/or soles was generally mild and asymptomatic. The mechanism and clinical significance are unknown.

Study 934 - Treatment Emergent Adverse Reactions: In Study 934, 511 antiretroviral-naive subjects received either tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine administered in combination with efavirenz (N=257) or zidovudine/lamivudine administered in combination with efavirenz (N=254) for 144 weeks. Subjects had a mean age of 40 years (range 20 to 73 years) and were predominantly male (88%). Overall, 65% were White, 17% were Black, and 13% were Hispanic. Adverse reactions observed in this trial were generally consistent with those seen in other trials in treatment-experienced or treatment-naive subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate and/or emtricitabine (Table 3).

Table 3 Selected Treatment-Emergent Adverse Reactions[a] (Grades 2 to 4) Reported in ≥5% in Any Treatment Group in Study 934 (0 to 144 Weeks)

	FTC + TDF + EFV[b]	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
Gastrointestinal Disorder		
Diarrhea	9%	5%
Nausea	9%	7%
Vomiting	2%	5%
General Disorders and Administration Site Condition		
Fatigue	9%	8%
Infections and Infestations		
Sinusitis	8%	4%
Upper respiratory tract infections	8%	5%
Nasopharyngitis	5%	3%
Nervous System Disorders		
Headache	6%	5%
Dizziness	8%	7%
Psychiatric Disorders		
Depression	9%	7%
Insomnia	5%	7%
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash event[c]	7%	9%

a. Frequencies of adverse reactions are based on all treatment-emergent adverse events, regardless of relationship to study drug.
b. From Weeks 96 to 144 of the trial, subjects received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with efavirenz in place of tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine with efavirenz.
c. Rash event includes rash, exfoliative rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, and rash vesicular

Laboratory Abnormalities: Laboratory abnormalities observed in this trial were generally consistent with those seen in other trials of tenofovir disoproxil fumarate and/or emtricitabine (Table 4).

Table 4 Significant Laboratory Abnormalities Reported in ≥1% of Subjects in Any Treatment Group in Study 934 (0 to 144 Weeks)

	FTC + TDF + EFV[a]	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
Any ≥ Grade 3 Laboratory Abnormality	30%	26%
Fasting Cholesterol (>240 mg/dL)	22%	24%
Creatine Kinase (M: >990 U/L) (F: >845 U/L)	9%	7%
Serum Amylase (>175 U/L)	8%	4%
Alkaline Phosphatase (>550 U/L)	1%	0%
AST (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	3%	3%
ALT (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	2%	3%
Hemoglobin (<8 mg/dL)	0%	4%
Hyperglycemia (>250 mg/dL)	2%	1%
Hematuria (>75 RBC/HPF)	3%	2%
Glycosuria (≥ 3+)	<1%	1%
Neutrophils (<750/mm³)	3%	5%
Fasting Triglycerides (>750 mg/dL)	4%	2%

a. From Weeks 96 to 144 of the trial, subjects received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with efavirenz in place of tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine with efavirenz.

In addition to the events described above for Study 934, other adverse reactions that occurred in at least 5% of subjects receiving emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate with other antiretroviral agents in clinical trials include anxiety, arthralgia, increased cough, dyspepsia, fever, myalgia, pain, abdominal pain, back pain, paresthesia, peripheral neuropathy (including peripheral neuritis and neuropathy), pneumonia, and rhinitis.

In addition to the laboratory abnormalities described above for Study 934, Grade 3 to 4 laboratory abnormalities of increased bilirubin (>2.5 x ULN), increased pancreatic amylase (>2 x ULN), increased or decreased serum glucose (<40 or >250 mg/dL), and increased serum lipase (>2 x ULN) occurred in up to 3% of subjects treated with emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate with other antiretroviral agents in clinical trials.

Clinical Trials in Pediatric Subjects

Emtricitabine: In addition to the adverse reactions reported in adults, anemia and hyperpigmentation were observed in 7% and 32%, respectively, of pediatric subjects (3 months to less than 18 years of age) who received treatment with emtricitabine in the larger of two open-label, uncontrolled pediatric trials (N=116). For additional information, please consult the emtricitabine prescribing information.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: In pediatric clinical trials (Studies 352 and 321) conducted in 184 HIV-1 infected subjects 2 to less than 18 years of age, the adverse reactions observed in pediatric subjects who received treatment with tenofovir disoproxil fumarate were consistent with those observed in clinical trials of tenofovir disoproxil fumarate in adults.

Eighty-nine pediatric subjects (2 to less than 12 years of age) received tenofovir disoproxil fumarate in Study 352 for a median exposure of 104 weeks. Of these, 4 subjects discontinued from the trial due to adverse reactions consistent with proximal renal tubulopathy. Three of these 4 subjects presented with hypophosphatemia and also had decreases in total body or spine BMD Z score *[See Warnings and Precautions (5.5)]*. For additional information, please consult the tenofovir disoproxil fumarate prescribing information

6.2 Adverse Reactions from Clinical Trial Experience in HIV-1 Uninfected Adult Subjects

No new adverse reactions to emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate were identified from two randomized placebo-controlled clinical trials (iPrEx, Partners PrEP) in which 2830 HIV-1 uninfected adults received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate once daily for pre-exposure prophylaxis. Subjects were followed for a median of 71 weeks and 87 weeks, respectively. The iPrEx trial enrolled HIV-negative individuals ranging in age from 18 to 67 years. The iPrEx trial enrolled only males or transgender females of Hispanic/Latino (72%), White (18%), Black (9%) and Asian (5%) race. The Partners PrEP trial enrolled both males (61 to 64% across treatment groups) and females in Kenya and Uganda. Table 5 provides a list of all adverse events that occurred ≥2% of subjects in any treatment group in the iPrEx and Partners PrEP trials.

Laboratory Abnormalities: Table 6 provides a list of laboratory abnormalities observed in both trials. Six subjects in the TDF-containing arms of the Partners PrEP trial discontinued participation in the study due to an increase in blood creatinine compared with no discontinuations in the placebo group. One subject in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate arm of the iPrEx trial discontinued from the study due to an increase in blood creatinine and another due to low phosphorous.

In addition to the laboratory abnormalities described above, Grade 1 proteinuria (1+) occurred in 6% of subjects receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in the iPrEx trial. Grade 2 to 3 proteinuria (2 to 4+) and glycosuria (3+) occurred in less than 1% of subjects treated with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in the iPrEx trial and Partners PrEP trial.

Table 5 Selected Adverse Events (All Grades) Reported in ≥2% in Any Treatment Group in the iPrEx Trial and Partners PrEP Trial

	iPrEx Trial		Partners PrEP Trial	
	FTC/TDF (N=1251)	Placebo (N=1248)	FTC/TDF (N=1579)	Placebo (N=1584)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	7%	8%	2%	3%
Abdominal pain	4%	2%	-[a]	-
Infections and Infestations				
Pharyngitis	13%	16%	-	-
Urethritis	5%	7%	-	-
Urinary tract infection	2%	2%	5%	7%
Syphilis	6%	5%	-	-
Secondary syphilis	6%	4%	-	-
Anogenital warts	2%	3%	-	-
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Back pain	5%	5%	-	-
Nervous System Disorders			-	-
Headache	7%	6%		
Psychiatric Disorders				
Depression	6%	7%	-	-
Anxiety	3%	3%		
Reproductive System and Breast Disorders				
Genital ulceration	2%	2%	2%	2%
Investigations				
Weight decreased	3%	2%	-	-

a. Not reported or reported below 2%.

Table 6 Laboratory Abnormalities (Highest Toxicity Grade) Reported for Each Subject in the iPrEx Trial and Partners PrEP Trial

	Grade[b]		iPrEx Trial FTC/TDF N= 1251	iPrEx Trial Placebo N= 1248	Partners PrEP Trial FTC/TDF N=1579	Partners PrEP Trial Placebo N=1584
Creatinine	1	(1.1-1.3 X ULN)	27 (2%)	21 (2%)	18 (1%)	12 (<1%)
	2-4	(> 1.4 x ULN)	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Phosphorus	1	(2.5 -<LLN mg/dL)	81 (7%)	110 (9%)	NR[a]	NR[a]
	2-4	(<2 mg/dL)	123 (10%)	101 (8%)	140 (9%)	136 (9%)
AST	1	(1.25-<2.5 x ULN)	175 (14%)	175 (14%)	20 (1%)	25 (2%)
	2-4	(> 2.6 x ULN)	57 (5%)	61 (5%)	10 (<1%)	4 (<1%)
ALT	1	(1.25-<2.5 x ULN)	178 (14%)	194 (16%)	21 (1%)	13 (<1%)
	2-4	(> 2.6 x ULN)	84 (7%)	82 (7%)	4 (<1%)	6 (<1%)
Hemoglobin	1	(8.5 -10 mg/dL)	49 (4%)	62 (5%)	56 (4%)	39 (2%)
	2-4	(<9.4 mg/dL)	13 (1%)	19 (2%)	28 (2%)	39 (2%)
Neutrophils	1	(1000-1300/mm³)	23 (2%)	25 (2%)	208 (13%)	163 (10%)
	2-4	(<750/mm³)	7 (<1%)	7 (<1%)	73 (5%)	56 (3%)

a. Grade 1 phosphorus was not reported for the Partners PrEP trial.
b. Grading is per DAIDS criteria.

Changes in Bone Mineral Density:

In clinical trials of HIV-1 uninfected individuals, decreases in BMD were observed. In the iPrEx trial, a substudy of 503 subjects found mean changes from baseline in BMD ranging from -0.4% to -1% across total hip, spine, femoral neck, and trochanter in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group compared with the placebo group, which returned toward baseline after discontinuation of treatment. Thirteen percent of subjects receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate vs. 6% of subjects receiving placebo lost at least 5% of BMD at the spine during treatment. Bone fractures were reported in 1.7% of the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group compared with 1.4% in the placebo group. No correlation between BMD and fractures was noted *[See Clinical Studies (14.2)]*. The Partners PrEP trial found similar fracture rates between treatment and placebo groups (0.8% and 0.6%, respectively). No BMD evaluations were conducted during this trial *[See Clinical Studies (14.3)]*.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of tenofovir disoproxil fumarate. No additional adverse reactions have been identified during postapproval use of emtricitabine. Because postmarketing reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders
allergic reaction, including angioedema
Metabolism and Nutrition Disorders
lactic acidosis, hypokalemia, hypophosphatemia
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders
dyspnea
Gastrointestinal Disorders
pancreatitis, increased amylase, abdominal pain
Hepatobiliary Disorders
hepatic steatosis, hepatitis, increased liver enzymes (most commonly AST, ALT gamma GT)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders
rash
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and which may contribute to fractures), muscular weakness, myopathy
Renal and Urinary Disorders
acute renal failure, renal failure, acute tubular necrosis, Fanconi syndrome, proximal renal tubulopathy, interstitial nephritis (including acute cases), nephrogenic diabetes insipidus, renal insufficiency, increased creatinine, proteinuria, polyuria
General Disorders and Administration Site Conditions
asthenia

The following adverse reactions, listed under the body system headings above, may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy: rhabdomyolysis, osteomalacia, hypokalemia, muscular weakness, myopathy, hypophosphatemia.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interaction trials have been conducted using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Drug interaction trials have been conducted with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, the components of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet. This section describes clinically relevant drug interactions observed with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.1 Didanosine

Coadministration of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and didanosine should be undertaken with caution and patients receiving this combination should be monitored closely for didanosine-associated adverse reactions. Didanosine should be discontinued in patients who develop didanosine-associated adverse reactions.

When tenofovir disoproxil fumarate was administered with didanosine the C_{max} and AUC of didanosine increased significantly *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*. The mechanism of this interaction is unknown. Higher didanosine concentrations could potentiate didanosine-associated adverse reactions, including pancreatitis, and neuropathy. Suppression of CD4+ cell counts has been observed in patients receiving tenofovir DF with didanosine 400 mg daily.

In patients weighing greater than 60 kg, the didanosine dose should be reduced to 250 mg when it is coadministered with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Data are not available to recommend a dose adjustment of didanosine for adult or pediatric patients weighing less than 60 kg. When coadministered, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and Videx EC may be taken under fasted conditions or with a light meal (less than 400 kcal, 20% fat).

7.2 HIV-1 Protease Inhibitors

Tenofovir decreases the AUC and C_{min} of atazanavir *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*. When coadministered with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, it is recommended that atazanavir 300 mg is given with ritonavir 100 mg. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should not be coadministered with atazanavir without ritonavir.

Lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministered with ritonavir, and darunavir coadministered with ritonavir have been shown to increase tenofovir concentrations *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*. Tenofovir disoproxil fumarate is a substrate of P-glycoprotein (Pgp) and breast cancer resistance protein (BCRP) transporters. When tenofovir disoproxil fumarate is co-administered with an inhibitor of these transporters, an increase in absorption may be observed. Patients receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate concomitantly with lopinavir/ritonavir, ritonavir-boosted atazanavir, or ritonavir-boosted darunavir should be monitored for tenofovir disoproxil fumarate -associated adverse reactions. Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate should be discontinued in patients who develop tenofovir disoproxil fumarate-associated adverse reactions.

7.3 Hepatitis C Antiviral Agents

Coadministration of tenofovir disoproxil fumarate and HARVONI® (ledipasvir/sofosbuvir) has been shown to increase tenofovir exposure *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In patients receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate concomitantly with HARVONI without an HIV-1 protease inhibitor/ritonavir or an HIV-1 protease inhibitor/cobicistat combination, monitor for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate.

In patients receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate concomitantly with HARVONI and an HIV-1 protease inhibitor/ritonavir or an HIV-1 protease inhibitor/cobicistat combination, consider an alternative HCV or antiretroviral therapy, as the safety of increased tenofovir concentrations in this setting has not been established. If coadministration is necessary, monitor for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate.

7.4 Drugs Affecting Renal Function

Emtricitabine and tenofovir are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion *[See Clinical Pharmacology (12.3)]*. No drug-drug interactions due to competition for renal excretion have been observed; however, coadministration of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with drugs that are eliminated by active tubular secretion may increase concentrations of emtricitabine, tenofovir, and/or the coadministered drug. Some examples include, but are not limited to acyclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs *[See Warnings and Precautions (5.3)]*. Drugs that decrease renal function may increase concentrations of emtricitabine and/or tenofovir.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy: *Teratogenic Effects:*

Pregnancy Category B

Antiretroviral Pregnancy Registry: To monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, an Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) has been established.

Risk Summary

Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate has been evaluated in a limited number of women during pregnancy and postpartum. Available human and animal data suggest that emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate does not increase the risk of major birth defects overall compared to the background rate. There are, however, no adequate and well-controlled trials in pregnant women. Because the studies in humans cannot rule out the possibility of harm, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be used during pregnancy only if clearly needed. If an uninfected individual becomes pregnant while taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication, careful consideration should be given to whether use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be continued, taking into account the potential increased risk of HIV-1 infection during pregnancy.

Clinical Considerations

As of July 2011, the APR has received prospective reports of 764 and 1219 exposures to emtricitabine- and tenofovir-containing regimens, respectively in the first trimester, 321 and 455 exposures, respectively, in second trimester, and 140 and 257 exposures, respectively, in the third trimester. Birth defects occurred in 18 of 764 (2.4%) live births for emtricitabine-containing regimens and 27 of 1219 (2.2%) live births for tenofovir-containing regimens (first trimester exposure) and 10 of 461 (2.2%) live births for emtricitabine-containing regimens and 15 of 714 (2.1%) live births for tenofovir- containing regimens (second/third trimester exposure). Among pregnant women in the U.S. reference population, the background rate of birth defects is 2.7%. There was no association between emtricitabine or tenofovir and overall birth defects observed in the APR.

Animal Data

Emtricitabine:

The incidence of fetal variations and malformations was not increased in embryofetal toxicity studies performed with emtricitabine in mice at exposures (AUC) approximately 60-fold higher and in rabbits at approximately 120-fold higher than human exposures at the recommended daily dose.

Tenofovir Disoproxil Fumarate:

Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 14 and 19 times the human dose based on body surface area comparisons and revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to tenofovir.

8.3 Nursing Mothers

Nursing Mothers: The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breast-feed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1.

Studies in humans have shown that both tenofovir and emtricitabine are excreted in human milk. Because the risks of low level exposure to emtricitabine and tenofovir to infants are unknown, **mothers should be instructed not to breast-feed if they are receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate,** whether they are taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for treatment or to reduce the risk of acquiring HIV-1.

Emtricitabine

Samples of breast milk obtained from five HIV-1 infected mothers show that emtricitabine is secreted in human milk. Breastfeeding infants whose mothers are being treated with emtricitabine may be at risk for developing viral resistance to emtricitabine. Other emtricitabine-associated risks in infants breastfed by mothers being treated with emtricitabine are unknown.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Samples of breast milk obtained from five HIV-1 infected mothers show that tenofovir is secreted in human milk. Tenofovir-associated risks, including the risk of viral resistance to tenofovir, in infants breastfed by mothers being treated with tenofovir disoproxil fumarate are unknown.

8.4 Pediatric Use

No pediatric clinical trial was conducted to evaluate the safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Data from previously conducted trials with the individual drug products, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, were relied upon to support dosing recommendations for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. For additional information, please consult the prescribing information for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should only be administered to HIV-1 infected pediatric patients with body weight greater than or equal to 17 kg and who are able to swallow a whole tablet. Because it is a fixed-dose combination tablet, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate cannot be adjusted for patients of lower weight *[See Warnings and Precautions (5.5), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate has not been evaluated for use in pediatric patients weighing less than 17 kg.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for the elderly patients should be cautious, keeping in mind the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Patients with Impaired Renal Function

Treatment of HIV-1 infection

The dosing interval for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be modified in HIV-infected adult patients with estimated creatinine clearance of 30 to 49 mL/min. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should not be used in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL/min and in patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *[See Dosage and Administration (2.4)]*.

Pre-exposure Prophylaxis

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication should not be used in HIV-1 uninfected individuals with estimated creatinine clearance below 60 mL/min. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use *[See Dosage and Administration (2.4)]*.

10 OVERDOSAGE

If overdose occurs, the patient must be monitored for evidence of toxicity, and standard supportive treatment applied as necessary.

Emtricitabine: Limited clinical experience is available at doses higher than the therapeutic dose of emtricitabine. In one clinical pharmacology trial, single doses of emtricitabine 1200 mg were administered to 11 subjects. No severe adverse reactions were reported.

Hemodialysis treatment removes approximately 30% of the emtricitabine dose over a3-hour dialysis period starting within 1.5 hours of emtricitabine dosing (blood flow rate of 400 mL/min and a dialysate flow rate of 600 mL/min). It is not known whether emtricitabine can be removed by peritoneal dialysis.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: Limited clinical experience at doses higher than the therapeutic dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg is available. In one trial, 600 mg tenofovir disoproxil fumarate was administered to 8 subjects orally for 28 days, and no severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known.

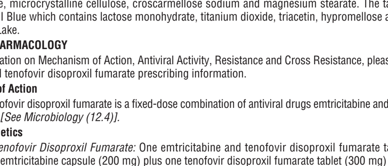
Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. Following a single 300 mg dose of tenofovir disoproxil fumarate, a four-hour hemodialysis session removed approximately 10% of the administered tenofovir dose.

11 DESCRIPTION

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are fixed dose combination tablets containing emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Emtricitabine, a synthetic nucleoside analog of cytidine. Tenofovir DF is converted *in vivo* to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5'-monophosphate. Both emtricitabine and tenofovir exhibit inhibitory activity against HIV-1 reverse transcriptase.

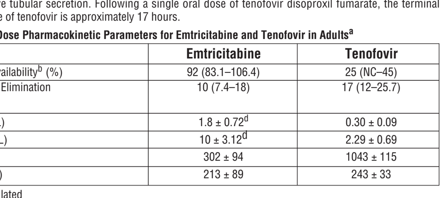
Emtricitabine: The chemical name of emtricitabine is 5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine. Emtricitabine is the (-) enantiomer of a thio analog of cytidine, which differs from other cytidine analogs in that it has a fluorine in the 5-position.

It has a molecular formula of $C_8H_{10}FN_3O_3S$ and a molecular weight of 247.24. It has the following structural formula:



Emtricitabine is a white to off-white crystalline powder with a solubility of approximately 112 mg/mL in water at 25°C. The partition coefficient (log p) for emtricitabine is -0.43 and the pKa is 2.65.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: Tenofovir disoproxil fumarate is a fumaric acid salt of the bis-isopropoxycarbonyloxymethyl ester derivative of tenofovir. The chemical name of tenofovir disoproxil fumarate is 9-[(*R*)-2 [[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]-methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenine fumarate (1:1). It has a molecular formula of $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$ and a molecular weight of 635.52. It has the following structural formula:



Tenofovir disoproxil fumarate is a white to off-white crystalline powder with a solubility of 13.4 mg/mL in water at 25°C. The partition coefficient (log p) for tenofovir disoproxil is 1.25 and the pKa is 3.75. All dosages are expressed in terms of tenofovir disoproxil fumarate except where otherwise noted.

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are for oral administration. Each film-coated tablet contains 200 mg of Emtricitabine and 300 mg of Tenofovir disoproxil fumarate, (which is equivalent to 245 mg of Tenofovir disoproxil), as active ingredients. The tablets also include the following inactive ingredients: pregelatinized starch, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate. The tablets are coated with Opadry II Blue which contains lactose monohydrate, titanium dioxide, triacetin, hypromellose and FD&C Blue # 2 Aluminum Lake.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

For additional information on Mechanism of Action, Antiviral Activity, Resistance and Cross Resistance, please consult the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate prescribing information.

12.1 Mechanism of Action

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is a fixed-dose combination of antiviral drugs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. *[See Microbiology (12.4)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: One emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet was bioequivalent to one emtricitabine capsule (200 mg) plus one tenofovir disoproxil fumarate tablet (300 mg) following single-dose administration to fasting healthy subjects (N=39).

Emtricitabine: The pharmacokinetic properties of emtricitabine are summarized in Table 7. Following oral administration of emtricitabine, emtricitabine is rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring at 1 to 2 hours post-dose. Less than 4% of emtricitabine binds to human plasma proteins *in vitro* and the binding is independent of concentration over the range of 0.02 to 200 mcg/mL. Following administration of radiolabelled emtricitabine, approximately 86% is recovered in the urine and 13% is recovered as metabolites. The metabolites of emtricitabine include 3'-sulfoxide diastereomers and their glucuronic acid conjugate. Emtricitabine is eliminated by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. Following a single oral dose of emtricitabine, the plasma emtricitabine half-life is approximately 10 hours.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: The pharmacokinetic properties of tenofovir disoproxil fumarate are summarized in Table 7. Following oral administration of tenofovir disoproxil fumarate, maximum tenofovir serum concentrations are achieved in 1 ± 0.4 hour. Less than 0.7% of tenofovir binds to human plasma proteins *in vitro* and the binding is independent of concentration over the range of 0.01 to 25 mcg/mL. Approximately 70 to 80% of the intravenous dose of tenofovir is recovered as unchanged drug in the urine. Tenofovir is eliminated by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. Following a single oral dose of tenofovir disoproxil fumarate, the terminal elimination half-life of tenofovir is approximately 17 hours.

Table 7 Single Dose Pharmacokinetic Parameters for Emtricitabine and Tenofovir in Adults[a]

	Emtricitabine	Tenofovir
Fasted Oral Bioavailability[b] (%)	92 (83.1–106.4)	25 (NC–45)
Plasma Terminal Elimination Half-Life[b] (hr)	10 (7.4–18)	17 (12–25.7)
C_{max}[c] (mcg /mL)	1.8 ± 0.72[d]	0.30 ± 0.09
AUC[c] (mcg·hr/mL)	10 ± 3.12[d]	2.29 ± 0.69
CL/F[c] (mL/min)	302 ± 94	1043 ± 115
CL_{renal}[c] (mL/min)	213 ± 89	243 ± 33

a. NC = Not calculated
b. Median (range)
c. Mean (± SD)
d. Data presented as steady state values.

Effects of Food on Oral Absorption

Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate may be administered with or without food. Administration of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate following a high fat meal (784 kcal; 49 grams of fat) or a light meal (373 kcal; 8 grams of fat) delayed the time of tenofovir C_{max} by approximately 0.75 hour. The mean increases in tenofovir AUC and C_{max} were approximately 35% and 15%, respectively, when administered with a high fat or light meal, compared to administration in the fasted state. In previous safety and efficacy trials, tenofovir disoproxil fumarate was taken under fed conditions. Emtricitabine systemic exposures (AUC and C_{max}) were unaffected when emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate was administered with either a high fat or a light meal.

Special Populations

Race

Emtricitabine: No pharmacokinetic differences due to race have been identified following the administration of emtricitabine.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: There were insufficient numbers from racial and ethnic groups other than Caucasian to adequately determine potential pharmacokinetic differences among these populations following the administration of tenofovir disoproxil fumarate.

Gender

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: Emtricitabine and tenofovir pharmacokinetics are similar in male and female subjects.

Pediatric Patients

The pharmacokinetic data for tenofovir and emtricitabine following administration of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in pediatric subjects weighing 17 kg and above are not available. The dosing recommendations of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in this population are based on the dosing recommendations of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in this population. Refer to the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate prescribing information for pharmacokinetic information on the individual products in pediatric patients. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should not be administered to HIV-1 infected pediatric patients weighing less than 17 kg.

Geriatric Patients

Pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir have not been fully evaluated in the elderly (65 years of age and older).

Patients with Impaired Renal Function

The pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir are altered in subjects with renal impairment *[See Warnings and Precautions (5.3)]*. In adult subjects with creatinine clearance below 50 mL/min, C_{max} and $AUC_{0 \text{ to } \infty}$ of emtricitabine and tenofovir were increased. It is recommended that the dosing interval for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate be modified in HIV-infected adult patients with estimated creatinine clearance 30 to 49 mL/min. No data are available to make dose recommendations in pediatric patients with renal impairment. Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate should not be used in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL/min and in patients with end-stage renal disease requiring dialysis *[See Dosage and Administration (2.4)]*.

Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication should not be used in HIV-1 uninfected individuals with estimated creatinine clearance below 60 mL/min. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use *[See Dosage and Administration (2.4)]*.

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of tenofovir following a 300 mg dose of tenofovir disoproxil fumarate have been studied in non-HIV infected subjects with moderate to severe hepatic impairment. There were no substantial alterations in tenofovir pharmacokinetics in subjects with hepatic impairment compared with unimpaired subjects. The pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate or emtricitabine have not been studied in subjects with hepatic impairment; however, emtricitabine is not significantly metabolized by liver enzymes, so the impact of liver impairment should be limited.

Assessment of Drug Interactions

The steady state pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir were unaffected when emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate were administered together versus each agent dosed alone.

In vitro studies and clinical pharmacokinetic drug-drug interaction trials have shown that the potential for CYP mediated interactions involving emtricitabine and tenofovir with other medicinal products is low.

No clinically significant drug interactions have been observed between emtricitabine and famciclovir, indinavir, stavudine, tenofovir disoproxil fumarate, and zidovudine (see Tables 8 and 9). Similarly, no clinically significant drug interactions have been observed between tenofovir disoproxil fumarate and efavirenz, methadone, nelfinavir, oral contraceptives, ribavirin, or sofosbuvir in trials conducted in healthy volunteers (see Tables 10 and 11).

Table 8 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Emtricitabine in the Presence of the Coadministered Drug[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Emtricitabine Dose (mg)	N	% Change of Emtricitabine Pharmacokinetic Parameters[b] (90% CI) C_{max}	AUC	C_{min}
Tenofovir DF	300 once daily x 7 days	200 once daily x 7 days	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 to ↑ 29)
Zidovudine	300 twice daily x 7 days	200 once daily x 7 days	27	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	NA
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	NA
Stavudine	40 x 1	200 x 1	6	⇔	⇔	NA

a. All interaction trials conducted in healthy volunteers.
b. ↑ = Increase; ↓ = Decrease; ⇔ = No Effect; NA = Not Applicable

Table 9 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Emtricitabine[a]

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	Emtricitabine Dose (mg)	N	% Change of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters[b] (90% CI) C_{max}	AUC	C_{min}
Tenofovir DF	300 once daily x 7 days	200 once daily x 7 days	17	⇔	⇔	⇔
Zidovudine	300 twice daily x 7 days	200 once daily x 7 days	27	↑ 17 (↑ 0 to ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 to ↑ 20)	⇔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	NA
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	NA
Stavudine	40 x 1	200 x 1	6	⇔	⇔	NA

a. All interaction trials conducted in healthy volunteers.
b. ↑ = Increase; ↓ = Decrease; ⇔ = No Effect; NA = Not Applicable

Table 10 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Tenofovir[a] in the Presence of the Coadministered Drug

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	N	% Change of Tenofovir Pharmacokinetic Parameters[b] (90% CI) C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir[c]	400 once daily x 14 days	33	↑ 14 (↑ 8 to ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 to ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 to ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir[c]	300/100 once daily	12	↑ 34 (↑ 20 to ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 to ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 to ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir[d]	300/100 twice daily	12	↑ 24 (↑ 8 to ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 to ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 to ↑ 57)
Indinavir	800 three times daily x 7 days	13	↑ 14 (↓ 3 to ↑ 33)	⇔	⇔
Ledipasvir/ Sofosbuvir[e,f]	90/400 once daily x 10 days	24	↑ 47 (↑ 37 to ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 to ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 to ↑ 57)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[e,g]		23	↑ 64 (↑ 54 to ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 to ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 to ↑ 70)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[h]	90/400 once daily x 14 days	15	↑ 79 (↑ 56 to ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 to ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 to ↑ 197)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[i]	90/400 once daily x 10 days	14	↑ 32 (↑ 25 to ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 to ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 to ↑ 110)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 twice daily x 14 days	24	⇔	↑ 32 (↑ 25 to ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 to ↑ 66)
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100 twice daily x 14 days	35	⇔	⇔	↑ 23 (↑ 16 to ↑ 30)
Sofosbuvir[j]	400 mg single dose	16	↑ 25 (↑ 8 to ↑ 45)	⇔	⇔
Tacrolimus	0.05 mg/kg twice daily x 7 days	21	↑ 13 (↑ 1 to ↑ 27)	⇔	⇔
Tipranavir/Ritonavir[k]	500/100 twice daily	22	↓ 23 (↓ 32 to ↓13)	↓ 2 (↓ 9 to ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 to ↑ 17)
	750/200 twice daily (23 doses)	20	↓ 38 (↓ 46 to ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 to ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 to ↑ 27)

a. Subjects received tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily.
b. Increase = ↑; Decrease = ↓; No Effect = ⇔; NC = Not Calculated
c. Reyataz Prescribing Information
d. Prezista Prescribing Information
e. Data generated from simultaneous dosing with HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir). Staggered administration (12 hours apart) provided similar results.
f. Comparison based on exposures when administered as atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF.
g. Comparison based on exposures when administered as darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF.
h. Study conducted with ATRIPLA (efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF) coadministered with HARVONI.
i. Study conducted with COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF) coadministered with HARVONI.
j. Study conducted with ATRIPLA coadministered with SOVALDI® (sofosbuvir).
k. Aptivus Prescribing Information.

No effect on the pharmacokinetic parameters of the following coadministered drugs was observed with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate: abacavir, didanosine (buffered tablets), emtricitabine, entecavir and lamivudine.

Table 11 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Tenofovir

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug (mg)	N	% Change of Coadministered Drug Pharmacokinetic Parameters[a] (90% CI) C_{max}	AUC	C_{min}
Abacavir	300 once	8	↑ 12 (↓ 1 to ↑ 26)	⇔	NA
Atazanavir[b]	400 once daily x 14 days	34	↓ 21 (↓ 27 to ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 to ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 to ↓ 32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/Ritonavir 300/100 once daily x 42 days	10	↓ 28 (↓ 50 to ↑ 5)	↓ 25[c] (↓ 42 to ↓ 3)	↓ 23[c] (↓ 46 to ↑ 10)
Darunavir[d]	Darunavir/Ritonavir 300/100 mg once daily	12	↑ 16 (↓ 6 to ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 to ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 to ↑ 69)
Didanosine[e]	250 once, simultaneously with tenofovir DF and a light meal[f]	33	↓ 20[g] (↓ 32 to ↓ 7)	⇔[g]	NA
Emtricitabine	200 once daily x 7 days	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 to ↑ 29)
Indinavir	800 three times daily x 7 days	12	↓ 11 (↓ 30 to ↑ 12)	⇔	⇔
Entecavir	1 mg once daily x 10 days	28	⇔	↑ 13 (↑ 11 to ↑ 15)	⇔
Lamivudine	150 twice daily x 7 days	15	↓ 24 (↓ 34 to ↓ 12)	⇔	⇔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 twice daily x 14 days	24	⇔	⇔	⇔
Ritonavir			⇔	⇔	⇔
Saquinavir	Saquinavir/ Ritonavir 1000/100 twice daily x 14 days	32	↑ 22 (↑ 6 to ↑41)	↑ 29[h] (↑ 12 to ↑ 48)	↑ 47[h] (↑ 23 to ↑ 76)
Ritonavir			⇔	⇔	↑ 23 (↑ 3 to ↑ 46)
Tacrolimus	0.05 mg/kg twice daily x 7 days	21	⇔	⇔	⇔
Tipranavir[i]	Tipranavir/Ritonavir 500/100 twice daily	22	↓ 17 (↓ 26 to ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 to ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 to ↓ 10)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200 twice daily (23 doses)	20	↓ 11 (↓ 16 to ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 to ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 to 0)

a. Increase = ↑; Decrease = ↓; No Effect = ⇔; NA = Not Applicable
b. Reyataz Prescribing Information
c. In HIV-infected subjects, addition of tenofovir DF to atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg, resulted in AUC and C_{min} values of atazanavir that were 2.3 and 4-fold higher than the respective values observed for atazanavir 400 mg when given alone.
d Prezista Prescribing Information.
e Videx EC Prescribing Information. Subjects received didanosine enteric-coated capsules.
f. 373 kcal, 8.2 g fat
g. Compared with didanosine (enteric-coated) 400 mg administered alone under fasting conditions.
h. Increases in AUC and C_{min} are not expected to be clinically relevant; hence no dose adjustments are required when tenofovir DF and ritonavir-boosted saquinavir are coadministered.
i. Aptivus Prescribing Information.

Coadministration of tenofovir disoproxil fumarate with didanosine results in changes in the pharmacokinetics of didanosine that may be of clinical significance. Concomitant dosing of tenofovir disoproxil fumarate with didanosine enteric-coated capsules significantly increases the C_{max} and AUC of didanosine. When didanosine 250 mg enteric-coated capsules were administered with tenofovir disoproxil fumarate, systemic exposures of didanosine were similar to those seen with the 400 mg enteric-coated capsules alone under fasted conditions. The mechanism of this interaction is unknown. *See Drug Interactions (7.1)* regarding use of didanosine with tenofovir disoproxil fumarate.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Emtricitabine: Emtricitabine, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine 5'-triphosphate. Emtricitabine 5'-triphosphate inhibits the activity of the HIV-1 reverse transcriptase (RT) by competing with the natural substrate deoxycytidine 5'-triphosphate and by being incorporated into nascent viral DNA which results in chain termination. Emtricitabine 5'-triphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerase α, β, ε and mitochondrial DNA polymerase γ.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: Tenofovir disoproxil fumarate is an acyclic nucleoside phosphonate diester analog of adenosine monophosphate. Tenofovir disoproxil fumarate requires initial diester hydrolysis for conversion to tenofovir and subsequent phosphorylations by cellular enzymes to form tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits the activity of HIV-1 RT by competing with the natural substrate deoxyadenosine 5'-triphosphate and, after incorporation into DNA, by DNA chain termination. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α, β, and mitochondrial DNA polymerase γ.

Antiviral Activity

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: No antagonism was observed in combination studies evaluating the cell culture antiviral activity of emtricitabine and tenofovir together.

Emtricitabine: The antiviral activity of emtricitabine against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, the MAGI-CCR5 cell line, and peripheral blood mononuclear cells. The 50% effective concentration (EC_{50}) values for emtricitabine were in the range of 0.0013 to 0.64 μM (0.0003 to 0.158 mcg/mL). In drug combination studies of emtricitabine with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (abacavir, lamivudine, stavudine, zidovudine), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (delavirdine, efavirenz, nevirapine), and protease inhibitors (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), no antagonism was observed. Emtricitabine displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.007 to 0.075 μM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.007 to 1.5 μM).

Tenofovir Disoproxil Fumarate: The antiviral activity of tenofovir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, primary monocyte/macrophage cells and peripheral blood lymphocytes. The EC_{50} values for tenofovir were in the range of 0.04 to 8.5 μM. In drug combination studies of tenofovir with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zidovudine), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (delavirdine, efavirenz, nevirapine), and protease inhibitors (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), no antagonism was observed. Tenofovir displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G and O (EC_{50} values ranged from 0.5 to 2.2 μM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 1.6 μM to 5.5 μM).

Prophylactic Activity in a Nonhuman Primate Model of HIV Transmission

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: The prophylactic activity of the combination of daily oral emtricitabine (FTC) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) was evaluated in a controlled study of macaques inoculated once weekly for 14 weeks with SIV/HIV-1 chimeric virus (SHIV) applied to the rectal surface. Of the 18 control animals, 17 became infected after a median of 2 weeks. In contrast, 4 of the 6 animals treated daily with oral FTC and TDF remained uninfected and the two infections that did occur were significantly delayed until 9 and 12 weeks and exhibited reduced viremia. An M184I-expressing FTC-resistant variant emerged in 1 of the 2 macaques after 3 weeks of continued drug exposure.

Resistance

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to the combination of emtricitabine and tenofovir have been selected in cell culture. Genotypic analysis of these isolates identified the M184V/I and/or K65R amino acid substitutions in the viral RT. In addition, a K70E substitution in HIV-1 reverse transcriptase has been selected by tenofovir and results in reduced susceptibility to tenofovir.

In a clinical trial of treatment-naïve subjects *[Study 934, see Clinical Studies (14.1)]*, resistance analysis was performed on HIV-1 isolates from all confirmed virologic failure subjects with greater than 400 copies/mL of HIV-1 RNA at Week 144 or early discontinuation. Development of efavirenz resistance-associated substitutions occurred most frequently and was similar between the treatment arms. The M184V amino acid substitution, associated with resistance to emtricitabine and lamivudine, was observed in 2/19 analyzed subject isolates in the emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate group and in 10/29 analyzed subject isolates in the zidovudine/lamivudine group. Through 144 weeks of Study 934, no subjects have developed a detectable K65R or K70E substitution in their HIV-1 as analyzed through standard genotypic analysis.

Emtricitabine: Emtricitabine-resistant isolates of HIV-1 have been selected in cell culture and *in vivo*. Genotypic analysis of these isolates showed that the reduced susceptibility to emtricitabine was associated with a substitution in the HIV-1 RT gene at codon 184 which resulted in an amino acid substitution of methionine by valine or isoleucine (M184V/I).

Tenofovir Disoproxil Fumarate: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to tenofovir have been selected in cell culture. These viruses expressed a K65R substitution in RT and showed a 2 to 4 fold reduction in susceptibility to tenofovir. In treatment-naïve subjects, isolates from 8/47 (17%) analyzed subjects developed the K65R substitution in the tenofovir disoproxil fumarate arm through 144 weeks; 7 occurred in the first 48 weeks of treatment and 1 at Week 96. In treatment-experienced subjects, 14/304 (5%) isolates from subjects failing tenofovir disoproxil fumarate through Week 96 showed greater than 1.4 fold (median 2.7) reduced susceptibility to tenofovir. Genotypic analysis of the resistant isolates showed a K65R amino acid substitution in the HIV-1 RT.

iPrEx Trial: In a clinical study of HIV-1 seronegative subjects *[iPrEx Trial, see Clinical Studies (14.2)]*, no amino acid substitutions associated with resistance to emtricitabine or tenofovir were detected at the time of seroconversion among 48 subjects in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group and 83 subjects in the placebo group who became infected with HIV-1 during the trial. Ten subjects were observed to be HIV-1 infected at time of enrollment. The M184V/I substitutions associated with resistance to emtricitabine were observed in 3 of the 10 subjects (2 of 2 in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group and 1 of 8 in the placebo group). One of the two subjects in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group harbored wild type virus at enrollment and developed the M184V substitution 4 weeks after enrollment. The other subject had indeterminate resistance at enrollment but was found to have the M184I substitution 4 weeks after enrollment.

Partners PrEP Trial: In a clinical study of HIV-1 seronegative subjects *[Partners PrEP Trial, see Clinical Studies (14.3)]*, no variants expressing amino acid substitutions associated with resistance to emtricitabine or tenofovir were detected at the time of seroconversion among 12 subjects in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group, 15 subjects in the tenofovir disoproxil fumarate group, and 51 subjects in the placebo group. Fourteen subjects were observed to be HIV-1 infected at the time of enrollment (3 in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group, 5 in the tenofovir disoproxil fumarate group, and 6 in the placebo group). One of the three subjects in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group who was infected with wild type virus at enrollment selected an M184V expressing virus by week 12. Two of the five subjects in the tenofovir disoproxil fumarate group had tenofovir-resistant viruses at the time of seroconversion; one subject infected with wild type virus at enrollment developed a K65R substitution by week 16, while the second subject had virus expressing the combination of D67N and K70R substitutions upon seroconversion at week 60, although baseline virus was not genotyped and it is unclear if the resistance emerged or was transmitted. Following enrollment, 4 subjects (2 in the tenofovir disoproxil fumarate group, 1 in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group, and 1 in the placebo group) had virus expressing K103N or V106A substitutions, which confer high-level resistance to NNRTIs but have not been associated with tenofovir or emtricitabine and may have been present in the infecting virus.

Cross Resistance

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: Cross-resistance among certain nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) has been recognized. The M184V/I and/or K65R substitutions selected in cell culture by the combination of emtricitabine and tenofovir are also observed in some HIV-1 isolates from subjects failing treatment with tenofovir in combination with either emtricitabine or lamivudine, and either abacavir or didanosine. Therefore, cross-resistance among these drugs may occur in patients whose virus harbors either or both of these amino acid substitutions.

Emtricitabine: Emtricitabine-resistant isolates (M184V/I) were cross-resistant to lamivudine but retained susceptibility in cell culture to the NRTIs didanosine, stavudine, tenofovir, and zidovudine, and to NNRTIs (delavirdine, efavirenz, and nevirapine). HIV-1 isolates containing the K65R substitution, selected *in vivo* by abacavir, didanosine, and tenofovir, demonstrated reduced susceptibility to inhibition by emtricitabine. Viruses harboring substitutions conferring reduced susceptibility to stavudine and zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), or didanosine (L74V) remained sensitive to emtricitabine. HIV-1 containing the K103N substitution associated with resistance to NNRTIs was susceptible to emtricitabine.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: The K65R and K70E substitutions selected by tenofovir are also selected in some HIV-1-infected patients treated with abacavir or didanosine. HIV-1 isolates with the K65R and K70E substitutions also showed reduced susceptibility to emtricitabine and lamivudine. Therefore, cross-resistance among these NRTIs may occur in patients whose virus harbors the K65R or K70E substitutions. HIV-1 isolates from subjects (N=20) whose HIV-1 expressed a mean of 3 zidovudine-associated RT amino acid substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, or K219Q/E/N) showed a 3.1-fold decrease in the susceptibility to tenofovir. Subjects whose virus expressed an L74V substitution without zidovudine resistance-associated substitutions (N=8) had reduced response to tenofovir disoproxil fumarate. Limited data are available for patients whose virus expressed a Y115F substitution (N=3), Q151M substitution (N=2), or T69 insertion (N=4), all of whom had a reduced response.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Emtricitabine: In long-term oral carcinogenicity studies of emtricitabine, no drug-related increases in tumor incidence were found in mice at doses up to 750 mg/kg/day (26 times the human systemic exposure at the therapeutic dose of 200 mg/day) or in rats at doses up to 600 mg/kg/day (31 times the human systemic exposure at the therapeutic dose). Emtricitabine was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or mouse micronucleus assays.

Emtricitabine did not affect fertility in male rats at approximately 140-fold or in male and female mice at approximately 60-fold higher exposures (AUC) than in humans given the recommended 200 mg daily dose. Fertility was normal in the offspring of mice exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60-fold higher than human exposures at the recommended 200 mg daily dose.

Tenofovir Disoproxil Fumarate: Long-term oral carcinogenicity studies of tenofovir disoproxil fumarate in mice and rats were carried out at exposures up to approximately 16 times (mice) and 5 times (rats) those observed in humans at the therapeutic dose for HIV-1 infection. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at exposures 16 times that in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings at exposures up to 5 times that observed in humans at the therapeutic dose.

Tenofovir disoproxil fumarate was mutagenic in the in vitro mouse lymphoma assay and negative in an *in vitro* bacterial mutagenicity test (Ames test). In an in vivo mouse micronucleus assay, tenofovir disoproxil fumarate was negative when administered to male mice.

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when tenofovir disoproxil fumarate was administered to male rats at a dose equivalent to 10 times the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for 15 days prior to mating through day seven of gestation. There was, however, an alteration of the estrous cycle in female rats.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate administered in toxicology studies to rats, dogs and monkeys at exposures (based on AUCs) greater than or equal to 6-fold those observed in humans caused bone toxicity. In monkeys the bone toxicity was diagnosed as osteomalacia. Osteomalacia observed in monkeys appeared to be reversible upon dose reduction or discontinuation of tenofovir. In rats and dogs, the bone toxicity manifested as reduced bone mineral density. The mechanism(s) underlying bone toxicity is unknown.

Evidence of renal toxicity was noted in 4 animal species. Increases in serum creatinine, BUN, glycosuria, proteinuria, phosphaturia, and/or calciuria and decreases in serum phosphate were observed to varying degrees in these animals. These toxicities were noted at exposures (based on AUCs) 2 to 20 times higher than those observed in humans. The relationship of the renal abnormalities, particularly the phosphaturia, to the bone toxicity is not known.

14 CLINICAL STUDIES

Clinical Study 934 supports the use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for the treatment of HIV-1 infection. Additional data in support of the use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate are derived from clinical Study 903, in which lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) were used in combination in treatment-naïve adults, and clinical Study 303 in which emtricitabine and lamivudine demonstrated comparable efficacy, safety and resistance patterns as part of multidrug regimens. For additional information about these trials, please consult the prescribing information for tenofovir DF and emtricitabine. The iPrEx study and Partners PrEP study support the use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to help reduce the risk of acquiring HIV-1.

14.1 Study 934

Data through 144 weeks are reported for Study 934, a randomized, open-label, active-controlled multicenter trial comparing emtricitabine + tenofovir DF administered in combination with efavirenz versus zidovudine/lamivudine fixed-dose combination administered in combination with efavirenz in 511 antiretroviral-naïve subjects. From Weeks 96 to 144 of the trial, subjects received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with efavirenz in place of emtricitabine + tenofovir DF with efavirenz. Subjects had a mean age of 38 years (range 18 to 80), 86% were male, 59% were Caucasian and 23% were Black. The mean baseline CD4+ cell count was 245 cells/mm³ (range 2 to 1191) and median baseline plasma HIV-1 RNA was 5.01 log_{10} copies/mL (range 3.56 to 6.54). Subjects were stratified by baseline CD4+ cell count (< or ≥200 cells/mm³); 41% had CD4+ cell counts <200 cells/mm³ and 51% of subjects had baseline viral loads >100,000 copies/mL. Treatment outcomes through 48 and 144 weeks for those subjects who did not have efavirenz resistance at baseline are presented in Table 12.

Table 12 Outcomes of Randomized Treatment at Week 48 and 144 (Study 934)

Outcomes	At Week 48 FTC + TDF + EFV (N=244)	At Week 48 AZT/3TC + EFV (N=243)	At Week 144 FTC + TDF + EFV (N=227)[a]	At Week 144 AZT/3TC + EFV (N=229)[a]
Responder[b]	84%	73%	71%	58%
Virologic failure[c]	2%	4%	3%	6%
Rebound	1%	3%	2%	5%
Never suppressed	0%	0%	0%	0%
Change in antiretroviral regimen	1%	1%	1%	1%
Death	<1%	1%	1%	1%
Discontinued due to adverse event	4%	9%	5%	12%
Discontinued for other reasons[d]	10%	14%	20%	22%

a. Subjects who were responders at Week 48 or Week 96 (HIV-1 RNA <400 copies/mL) but did not consent to continue trial after Week 48 or Week 96 were excluded from analysis.
b. Subjects achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA <400 copies/mL through Weeks 48 and 144.
c. Includes confirmed viral rebound and failure to achieve confirmed <400 copies/mL through Weeks 48 and 144.
d. Includes lost to follow-up, subject withdrawal, noncompliance, protocol violation and other reasons.

Through Week 48, 84% and 73% of subjects in the emtricitabine + tenofovir DF group and the zidovudine/lamivudine group, respectively, achieved and maintained HIV-1 RNA <400 copies/mL (71% and 58% through Week 144). The difference in the proportion of subjects who achieved and maintained HIV-1 RNA <400 copies/mL through 48 weeks largely results from the higher number of discontinuations due to adverse events and other reasons in the zidovudine/lamivudine group in this open-label trial. In addition, 80% and 70% of subjects in the emtricitabine + tenofovir DF group and the zidovudine/lamivudine group, respectively, achieved and maintained HIV-1 RNA <50 copies/mL through Week 48 (64% and 56% through Week 144). The mean increase from baseline in CD4+cell count was 190 cells/mm³ in the emtricitabine + tenofovir DF group and 158 cells/mm³ in the zidovudine/lamivudine group at Week 48 (312 and 271 cells/mm³ at Week 144).

Through 48 weeks, 7 subjects in the emtricitabine + tenofovir DF group and 5 subjects in the zidovudine/lamivudine group experienced a new CDC Class C event (10 and 6 subjects through 144 weeks).

14.2 iPrEx Trial

The iPrEx trial was a randomized double-blind placebo-controlled multinational study evaluating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in 2499 HIV-seronegative men or transgender women who have sex with men and with evidence of high risk behavior for HIV-1 infection. Evidence of high risk behavior included any one of the following reported to have occurred up to six months prior to study screening: no condom use during anal intercourse with an HIV-1 positive partner or a partner of unknown HIV status; anal intercourse with more than 3 sex partners; exchange of money, gifts, shelter or drugs for anal sex; sex with male partner and diagnosis of sexually transmitted infection; no consistent use of condoms with sex partner known to be HIV-1 positive.

All subjects received monthly HIV-1 testing, risk-reduction counseling, condoms and management of sexually transmitted infections. Of the 2499 enrolled, 1251 received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and 1248 received placebo. The mean age of subjects was 27 years, 5% were Asian, 9% Black, 18% White, and 72% Hispanic/Latino.

Subjects were followed for 4237 person-years. The primary outcome measure for the study was the incidence of documented HIV seroconversion. At the end of treatment, emergent HIV-1 seroconversion was observed in 131 subjects, of which 48 occurred in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group and 83 occurred in the placebo group, indicating a 42% (95% CI: 18% to 60%) reduction in risk. Risk reduction was found to be higher (53%; 95% CI : 34% to 72%) among subjects who reported previous unprotected anal intercourse (URAI) at screening (732 and 753 subjects reported URAI within the last 12 weeks at screening in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and placebo groups, respectively). In a post-hoc case control study of plasma and intracellular drug levels in about 10% of study subjects, risk reduction appeared to be the greatest in subjects with detectable intracellular tenofovir. Efficacy was therefore strongly correlated with adherence.

14.3 Partners PrEP Trial

The Partners PrEP trial was a randomized, double-blind, placebo-controlled 3 arm trial conducted in 4758 serodiscordant heterosexual couples in Kenya and Uganda to evaluate the efficacy and safety of TDF (N=1589) and FTC/TDF (N=1583) versus (parallel comparison) placebo (N=1586), in preventing HIV-1 acquisition by the uninfected partner.

All subjects received monthly HIV-1 testing, evaluation of adherence, assessment of sexual behavior, and safety evaluations. Women were also tested monthly for pregnancy. Women who became pregnant during the trial had study drug interrupted for the duration of the pregnancy and while breastfeeding. The uninfected partner subjects were predominantly male (61 to 64% across study drug groups), and had a mean age of 33 to 34 years.

Following 7827 person-years of follow up, 82 emergent HIV-1 seroconversions were reported, with an overall observed seroincidence rate of 1.05 per 100 person-years. Of the 82 seroconversions, 13 and 52 occurred in partner subjects randomized to emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and placebo, respectively. Two of the 13 seroconversions in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate arm and 3 of the 52 seroconversions in the placebo arm occurred in women during treatment interruptions for pregnancy. The risk reduction for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate relative to placebo was 75% (95% CI: 55% to 87%). In a post-hoc case control study of plasma drug levels in about 10% of study subjects, risk reduction appeared to be the greatest in subjects with detectable plasma tenofovir. Efficacy was therefore strongly correlated with adherence.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

The blue, capsule shaped, film coated tablets contain 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil), are debossed with 'H' on one side and with '124' on the other side, and are available in unit of use bottles [containing a dessicant (silica gel sachet) and closed with a child-resistant closure] of:

- 30 tablets (NDC 68554-3060-0)
  Store below 30°C.
- Keep container tightly closed
- Dispense only in original container
- Do not use if seal over bottle opening is broken or missing.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

As a part of patient counseling, healthcare providers must review the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate Medication Guide with every uninfected individual taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to reduce the risk of acquiring HIV.

Important Information for All Patients and Uninfected Individuals

Advise patients and uninfected individuals that:

- The long term effects of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate are unknown.
- Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets are for oral ingestion only.
- Patients and uninfected individuals should not discontinue emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate without first informing their physicians.
- Patients and uninfected individuals should remain under the care of a physician when using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.
- It is important to take emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate on a regular dosing schedule to avoid missing doses.
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported. Treatment with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be suspended in patients or uninfected individuals who develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (including nausea, vomiting, unusual or unexpected stomach discomfort, and weakness) *[See Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with hepatitis B virus (HBV) and HIV-1 and have discontinued emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Before initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, test all patients and uninfected individuals for HBV. All patients who are infected with HBV need close medical follow-up for several months after stopping emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to monitor for exacerbations of hepatitis *[See Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome, has been reported in association with the use of tenofovir disoproxil fumarate. Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent (e.g., high-dose or multiple NSAIDs) *[See Warnings and Precautions (5.3)]*. Dosing interval of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate may need adjustment in HIV-1 infected patients with renal impairment. Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication should not be used in HIV-1 uninfected individuals if estimated creatinine clearance is less than 60 mL/min. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use *[See Dosage and Administration (2.4)]*.
- Do not administer emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with ATRIPLA, COMPLERA, emtricitabine, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD, or tenofovir disoproxil fumarate; or with drugs containing lamivudine, including Combivir (lamivudine/zidovudine), Dutrebis (lamivudine/raltegravir), Epivir or Epivir-HBV (lamivudine), Epzicom (abacavir sulfate/lamivudine), Triumeq (abacavir sulfate/dolutegravir/lamivudine), or Trizivir (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine) *[See Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Do not administer emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with HEPSERA *[See Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Decreases in bone mineral density have been observed with the use of tenofovir disoproxil fumarate or emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Consider bone monitoring in patients and uninfected individuals who have a history of pathologic bone fracture or at risk for osteopenia *[See Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Patients and uninfected individuals should avoid doing things that can spread HIV-1 or HBV infection.
  - Do not share needles or other injection equipment.
  - Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.
  - Do not have any kind of sex without protection. Always practice safer sex by using a latex or polyurethane condom to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood.
  - Patients and uninfected individuals should not breastfeed because the drugs in emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate can be passed to the baby in breast milk, and it is not known whether they can harm the baby. HIV-positive women should also not breastfeed because of the risk of passing the HIV-1 virus to the baby.

Treatment of HIV-1 Infection

When emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is used in the treatment of HIV-infection, advise patients that:

- Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate is not a cure for HIV-1 infection and patients may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections.
- It is important to take emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in a regular dosing schedule with combination therapy to avoid missing doses.
- All patients with HIV-1 should be tested for hepatitis B virus (HBV) before initiating and monitored after discontinuing taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.

Pre-Exposure Prophylaxis

When emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is used to reduce the risk of acquiring HIV-1, advise uninfected individuals about the importance of the following:

- Confirming that they are HIV-negative before starting to take emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to reduce the risk of acquiring HIV-1.
- Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate should only be used as part of a complete prevention strategy including other prevention measures. In clinical trials, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate only protected some subjects from acquiring HIV-1.
- Using condoms consistently and correctly to lower the chance of sexual contact with any body fluids such as semen, vaginal secretions, or blood.
- Knowing their HIV status and the status of their partner(s).
- Getting tested regularly (at least every 3 months) for HIV-1 and ask their partner(s) to get tested as well.
- HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate alone does not constitute a complete regimen for HIV-1 treatment *[See Warnings and Precautions (5.9)]*
- Reporting any symptoms of acute HIV-1 infection (flu-like symptoms) to their healthcare provider immediately.
- Signs and symptoms of acute infection include: fever, headache, fatigue, arthralgia, vomiting, myalgia, diarrhea, pharyngitis, rash, night sweats, and adenopathy (cervical and inguinal).
- Getting tested for other sexually transmitted infections such as syphilis and gonorrhea that may facilitate HIV-1 transmission.
- Learning about sexual risk behavior and getting support to help reduce sexual risk behavior.
- Taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate on a regular dosing schedule and strictly adhere to the recommended dosing schedule to reduce the risk of acquiring HIV-1. Uninfected individuals who miss doses are at greater risk of acquiring HIV-1 than those who do not miss doses. *[See Warnings and Precautions (5.9)]*.
- Women who are pregnant should learn about the risks and benefits of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to reduce the risk of acquiring HIV-1 during their pregnancy.
- Encourage use of the Agreement Form for Initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP of Sexually Acquired HIV-1 Infection.

All Brands listed are the registered trademarks of their respective owners and are not the trademarks of Hetero Labs Limited.

Category of distribution: Prescription preparation

Pharmacological classification: 7.13 Anti viral drug

Zimbabwe Reg No: 2013/7.13/4791 (P.P)

Date of publication: 20-09-12 (Botswana); 06-01-14 (Zambia); 03-10-13 (Namibia); 14-08-2013 (Zimbabwe)

Manufactured by:
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.

Revised: May 2016

Size : 500 x 950 mm
Book Folding : 45 x 60 mm
Colour : Pantone Black C
Spec: Printed on 40 GSM Bible paper, front & back side printing.
Note : Pharma code position and Orientation will be change based on folding size

Pharma Code : 3872 3873

DONNÉES ESSENTIELLES DE LA MONOGRAPHIE

Ces données essentielles ne contiennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser EMTRICITABINE /FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS efficacement et en toute sécurité. Consulter la monographie complète pour EMTRICITABINE /FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS.
EMTRICITABINE/ FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL comprimés, pour voie orale

Approbation initiale aux États-Unis : 2004 **POM Schedule: S2 NS2 PP**

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE ACCOMPAGNÉE DE STÉATOSE, EXACERBATION POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B, et RISQUE DE PHARMACORÉSISTANCE LIÉ À L'UTILISATION D'EMTRICITABINE/ FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS POUR LA PrEP DANS LE CAS D'UNE INFECTION À VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉE

Voir l'encadré de mise en garde dans la monographie complète du produit.

- **Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. (5.1)**
- **Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB). Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite ont été décrits chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 qui ont interrompu le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Il convient donc de surveiller attentivement la fonction hépatique des patients porteurs du VHB qui arrêtent de prendre emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Le cas échéant, il peut être justifié d'instaurer un traitement de l'hépatite B. (5.2)**
- **L'administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, indiquée dans le cadre d'une PrEP, ne doit être prescrite qu'à des personnes confirmées séronégatives vis-à-vis du VIH juste avant la prise initiale et à intervalles réguliers pendant l'administration. Des variants du VIH-1 présentant une pharmacorésistance ont été identifiés lors de l'emploi d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition suite à une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Il ne faut pas prescrire emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH à moins que le statut infectieux négatif n'ait été confirmé. (5.9)**

---MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES---

Indications et utilisation
Traitement de l'infection par le VIH-1 (1.1) 03/2016
Posologie et administration (2.2) 03/2016
Mises en garde et précautions d'emploi
Administration concomitante d'autres médicaments (5.4) 03/2016

---INDICATIONS ET UTILISATION---

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est une association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil qui sont tous deux des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1.
Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg. (1)
Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est indiqué en association avec des rapports sexuels protégés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) afin de réduire le risque de transmission du VIH-1 lors d'un contact sexuel chez les adultes à haut risque. (1)

---POSOLOGIE ET ADMINISTRATION---

Traitement de l'infection par le VIH-1 (2.1)
- Posologie recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 35 kg : un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (contenant 200 mg/300 mg d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil) une fois par jour, par voie orale, pendant ou en dehors des repas. (2.1)
- Posologie recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier : un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (dosé à 100 mg/150 mg, 133 mg/200 mg ou 167 mg/250 mg selon le poids) une fois par jour, par voie orale, pendant ou en dehors des repas. (2.2)
- Posologie recommandée pour les patients adultes insuffisants rénaux et porteurs du VIH-1 : Clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min : 1 comprimé toutes les 48 heures. (2.4) CrCl inférieure à 30 ml/min ou hémodialyse : ne pas utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. (2.4)

Prophylaxie pré-exposition (2.3)
- Posologie recommandée pour les adultes non porteurs du VIH-1 : un comprimé (contenant 200 mg/300 mg d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) une fois par jour, par voie orale, pendant ou en dehors des repas. (2.3)
- Posologie recommandée pour les insuffisants rénaux non porteurs du VIH : emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil comprimés ne doit pas être utilisé chez des personnes non porteuses du VIH dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Si une baisse de la clairance de la créatinine est observée chez des patients non infectés prenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une PrEP, il convient d'en évaluer les causes possibles ainsi que les risques et bénéfices potentiels d'une administration prolongée. (2.4)

---FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES---

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

---CONTRE-INDICATIONS---

Ne pas utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition chez des personnes dont l'état sérologique VIH-1 est inconnu ou positif. L'utilisation d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés doit être réservée à des patients infectés par le VIH dans le cadre d'un traitement associant d'autres antirétroviraux. (4)

---MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI---

- Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale : peut inclure une insuffisance rénale aiguë et le syndrome de Fanconi. Évaluer la clairance de la créatinine estimée avant d'instaurer un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Chez les patients exposés à un risque de dysfonctionnement rénal, évaluer la clairance de la créatinine estimée, les phosphates sériques, la glycosurie et la protéinurie avant d'instaurer le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, puis régulièrement pendant le traitement. Éviter d'administrer Fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en même temps que, ou juste après des médicaments néphrotoxiques. (5.3)
- Administration concomitante d'autres médicaments : ne pas utiliser avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide ou du fumarate de ténofovir disoproxil, notamment avec ATRIPLA, COMPLERA, emtricitabine, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD, fumarate de ténofovir disoproxil, ou avec des médicaments contenant de la lamivudine. Ne pas associer à HEPSERA. (5.4)
- Diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) : envisager de mesurer la DMO chez les patients ayant des antécédents de fracture pathologique ou présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. (5.5)
- Lipodystrophie : observée chez les patients recevant un traitement antirétroviral. (5.6)
- Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire : peut nécessiter des investigations supplémentaires et un traitement. (5.7)
- Trithérapies ne comportant que des analogues nucléosidiques : un échec virologique précoce a été décrit chez des patients infectés par le VIH. Une surveillance étroite s'impose ; il peut s'avérer nécessaire de modifier le traitement. (5.8)
- Prise en charge complète pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 : l'utilisation doit se faire dans le cadre d'une stratégie de prévention globale incluant d'autres mesures de prévention ; le schéma posologique doit être suivi à la lettre. (5.9)
- Prise en charge pour réduire le risque de pharmacorésistance du VIH-1:
  En présence de symptômes cliniques caractéristiques d'une infection virale aiguë et d'une exposition récente (< 1 mois) soupçonnée, il faut retarder la prophylaxie pré-exposition d'au moins un mois et reconfirmer l'état sérologique vis-à-vis du VIH-1 ou utiliser un test homologué par la FDA pour faciliter le diagnostic d'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.
  Lors de l'utilisation d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en prophylaxie pré-exposition, les tests de dépistage du VIH-1 doivent êtrerépétés au moins tous les 3 mois. (5.9)

---EFFETS INDÉSIRABLES---

Chez les patients porteurs du VIH-1, les effets indésirables les plus fréquemment observés (incidence supérieure ou égale à 10 %) sont les suivants : diarrhée, nausées, fatigue, céphalées, étourdissements, dépression, insomnie, rêves anormaux et éruption cutanée. (6.1)
Lors des études PrEP portant sur des personnes non infectées par le VIH-1, plus de 2 % des sujets prenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ont signalé les effets indésirables signalés suivants plus fréquemment que les sujets du groupe placebo : maux de tête, douleurs abdominales et perte de poids. (6.2)

---INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES---

- Didanosine : le fumarate de ténofovir disoproxil augmente les concentrations de la didanosine. Utiliser avec précaution et surveiller l'apparition de signes de toxicité de la didanosine (tels que pancréatite, neuropathie) lors de l'administration concomitante. Envisager une diminution de la posologie ou l'arrêt de la didanosine, si cela est justifié. (7.1)
- Inhibiteurs de protéase VIH-1 : l'administration concomitante diminue les concentrations de l'atazanavir et augmente celles du ténofovir. Lors de l'administration concomitante d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, utiliser l'atazanavir associé au ritonavir. L'administration concomitante de Fumarate de ténofovir disoproxil comprimés avec l'atazanavir et le ritonavir, le darunavir et le ritonavir ou lopinavir/ritonavir augmente les concentrations du ténofovir. Surveiller les signes de toxicité du ténofovir. (7.2)

---UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES---

-

Allaitement : les femmes infectées par le VIH-1 doivent être informées de ne pas allaiter. (8.3)
Voir la rubrique 17 concernant les INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS ainsi que la notice.
Révision : 05/2016

MONOGRAPHIE COMPLÈTE DU PRODUIT : CONTENU*

MISES EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE ACCOMPAGNÉE DE STÉATOSE, EXACERBATION AIGUË DE L'HÉPATITE B POST-TRAITEMENT, et RISQUE DE PHARMACORÉSISTANCE LIÉ À L'UTILISATION D'EMTRICITABINE/FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS POUR LA PrEP DANS LE CAS D'UNE INFECTION À VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉE
1 INDICATIONS ET UTILISATION
1.1 Traitement de l'infection par le VIH-1
1.2 Prophylaxie pré-exposition
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
2.1 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 35 kg
2.2 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier
2.3 Posologie recommandée pour la prophylaxie pré-exposition
2.4 Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale
3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
5.1 Acidose lactique/hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose
5.2 Infection par le VHB
5.3 Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale
5.4 Administration concomitante d'autres médicaments
5.5 Effets du fumarate de ténofovir disoproxil sur les os
5.6 Lipodystrophie
5.7 Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
5.8 Échec virologique précoce
5.9 Prise en charge complète pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1
6 EFFETS INDÉSIRABLES
6.1 Effets indésirables observés lors des études cliniques chez des sujets porteurs du VIH-1
6.2 Effets indésirables observés lors des études cliniques chez des sujets adultes non porteurs du VIH-1
6.3 Données de pharmacovigilance
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Didanosine
7.2 Inhibiteurs de protéase du VIH-1
7.3 Antiviraux contre l'hépatite C
7.4 Médicaments altérant la fonction rénale
8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES
8.1 Grossesse
8.3 Allaitement
8.4 Population pédiatrique
8.5 Sujets âgés
8.6 Patients insuffisants rénaux
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
12.3 Pharmacocinétique
12.4 Microbiologie
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité
13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Étude 934
14.2 Étude iPrEx
14.3 Étude Partenaires PrEP
16 PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION
17 INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS

* les rubriques ou sous-rubriques non renseignées de la monographie complète ne sont pas mentionnées.

MONOGRAPHIE COMPLÈTE DU PRODUIT

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE ACCOMPAGNÉE DE STÉATOSE, EXACERBATION AIGUË DE L'HÉPATITE B POST-TRAITEMENT, et RISQUE DE PHARMACORÉSISTANCE LIÉ À L'UTILISATION D'EMTRICITABINE/ FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS POUR LA PrEP DANS LE CAS D'UNE INFECTION À VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉE

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose, y compris des cas fatals, ont été décrits lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, dont le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, en association à d'autres antirétroviraux *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'efficacité et la tolérance d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH-1. Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite ont été décrits chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 qui ont interrompu le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Une surveillance étroite de la fonction hépatique s'impose et doit comporter un suivi clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois chez les patients infectés par le VHB qui interrompent leur traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement de l'hépatite B peut se justifier *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.

L'administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, indiquée dans le cadre d'une PrEP, ne doit être prescrite qu'à des personnes confirmées séronégatives vis-à-vis du VIH juste avant la prise initiale et à intervalles réguliers (au moins tous les 3 mois) pendant l'administration. Des variants du VIH-1 présentant une pharmacorésistance ont été identifiés lors de l'emploi d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition suite à une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Il ne faut pas prescrire emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH à moins que le statut infectieux négatif n'ait été confirmé *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.

1 INDICATIONS ET UTILISATION

1.1 Traitement de l'infection par le VIH-1

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est une association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, qui est indiquée pour une co-administration avec d'autres médicaments antirétroviraux aux fins de traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg. *[Voir les rubriques Posologie et administration (2) et Études cliniques (14)]*.

Les éléments suivants doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement de l'infection par le VIH-1 à base d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil comprimés :

- Il n'est pas recommandé d'utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés comme composant d'une trithérapie nucléosidique.
- Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés ne doit pas être co-administré avec ATRIPLA®, COMPLERA®, emtricitabine, GENVOYA®, ODEFSEY®, STRIBILD®, des médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou de la lamivudine *[voir la rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.
- Chez les patients ayant déjà reçu un traitement, l'utilisation d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil comprimés doit être guidée par des analyses biologiques et les antécédents thérapeutiques *[voir la rubrique Microbiologie (12.4)]*.

1.2 Prophylaxie pré-exposition

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est indiqué en association avec des rapports sexuels protégés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque. Cette indication se base sur des essais cliniques chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et présentant un risque élevé d'infection par le VIH-1 et chez des couples hétérosexuels sérodiscordants *[voir Études cliniques (14.2, 14.3)]*.

Lorsqu'on envisage de prescrire Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition, les facteurs suivants peuvent aider à identifier les individus à haut risque :

- a un/des partenaire(s) connu(s) comme étant porteur(s) du VIH-1, ou
- a une activité sexuelle dans une zone ou un milieu social à forte prévalence et présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :
  - utilisation irrégulière ou absence d'utilisation de préservatifs
  - diagnostic d'infections sexuellement transmissibles
  - rapports sexuels en échange de biens matériels (argent, nourriture, abri ou drogue)
  - consommation de drogues illégales ou dépendance à l'alcool
  - incarcération
  - partenaire(s) dont le statut VIH-1est inconnu en plus de l'un ou l'autre des facteurs répertoriés ci-dessus

Lors de la prescription d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition, les professionnels de santé doivent :

- prescrire emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans l'optique d'une stratégie de prévention globale car cette association n'est pas toujours efficace pour éviter l'acquisition d'une infection par le VIH-1 *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*;
- conseiller aux personnes non infectées de suivre strictement le schéma posologique recommandé pour emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés car l'efficacité d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 est fortement corrélée avec cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables lors d'essais cliniques *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*;
- confirmer que le test du VIH-1 est négatif juste avant de commencer la prise d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition. En présence de symptômes cliniques caractéristiques d'une infection virale aiguë et d'une exposition récente (< 1 mois) soupçonnée, il faut retarder la prophylaxie pré-exposition d'au moins un mois et reconfirmer l'état sérologique vis-à-vis du VIH-1 ou utiliser un test homologué par la FDA pour faciliter le diagnostic de l'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1 *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*; et
- procéder à des tests de dépistage d'une infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois pendant la prise d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

La posologie d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés recommandée par voie orale chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 35 kg, est un comprimé (contenant 200 mg d'emtricitabine et 300 g de fumarate de ténofovir disoproxil) une fois par jour pendant ou en dehors des repas.

2.2 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier

La posologie d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés recommandée par voie orale chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier est d'un comprimé d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil faiblement dosé (emtricitabine [FTC]/fumarate de ténofovir disoproxil [TDF]) (167 mg/250 mg, 133 mg/200 mg, ou 100 mg/150 mg en fonction du poids) pris par voie orale une fois par jour pendant ou en dehors des repas.

Le Tableau 1 présente la posologie par voie orale d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés aux faibles doses recommandées. Le poids doit être contrôlé régulièrement et la posologie d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés doit être ajustée en conséquence.

Tableau 1 Posologie pour les patients pédiatriques pesant entre 17 et 35 kg et recevant des comprimés faiblement dosés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil

Poids (kg)	Dosage de FTC (mg)/TDF (mg)
de 17 à moins de 22	un comprimé de 100/150 1 fois/jour
de 22 à moins de 28	un comprimé de 133/200 1 fois/jour
de 28 à moins de 35	un comprimé de 167/250 1 fois/jour

2.3 Posologie recommandée pour la prophylaxie pré-exposition

La posologie pour les adultes non porteurs du VIH-1 est un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (contenant 200 mg/300 mg d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) une fois par jour, par voie orale, pendant ou en dehors des repas.

2.4 Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale

Traitement de l'infection par le VIH-1

Des augmentations significatives de l'exposition au médicament se sont produites lorsque des comprimés d'emtricitabine ou de fumarate de ténofovir disoproxil ont été administrés à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère *[voir la notice d'emtricitabine/ou de fumarate de ténofovir disoproxil]*. Par conséquent, l'intervalle entre les prises de comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être ajusté chez les patients adultes porteurs du VIH-1 et dont la clairance de la créatinine initiale est comprise entre 30 et 49 ml/min, selon les recommandations figurant dans le Tableau 2. Ces recommandations relatives à l'intervalle entre les prises reposent sur la modélisation des données pharmacocinétiques d'une dose unique chez des patients non porteurs du VIH. L'efficacité et la sécurité de ces recommandations relatives à l'ajustement de l'intervalle entre les prises n'ont pas été évaluées cliniquement chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée ; par conséquent la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être suivies étroitement chez ces patients *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients porteurs du VIH-1 présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min). Il n'existe pas de données disponibles permettant des recommandations posologiques chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale.

Tableau 2. Ajustement de la posologie chez les patients adultes porteurs du VIH-1 dont la clairance de la créatinine est diminuée

	Clairance de la créatinine (ml/min)[a]		
	≥50	30–49	<30 (y compris les patients nécessitant une hémodialyse)
Intervalle posologique recommandé	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures	Ne pas administrer Emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil

a. Calculée à partir du poids idéal (masse maigre).

Le suivi systématique de la clairance de la créatinine estimée, des phosphates sériques, de la glycosurie et de la protéinurie doit être effectué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.

Prophylaxie pré-exposition

Ne pas utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une PrEP chez des patients non porteurs du VIH-1 et dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 60 ml/min *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.

Le suivi systématique de la clairance de la créatinine estimée, des phosphates sériques, de la glycosurie et de la protéinurie doit être effectué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Si une baisse de la clairance de la créatinine est observée chez des patients non infectés prenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une PrEP, il convient d'en évaluer les causes possibles ainsi que les risques et bénéfices potentiels d'une administration prolongée *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est disponible sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés sont pelliculés, bleus, oblongs, et portent la lettre " H " gravée sur une face et le nombre «124 » sur l'autre.

4 CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition chez des personnes dont l'état sérologique VIH-1 est inconnu ou positif. L'utilisation d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés doit être réservée à des patients infectés par le VIH dans le cadre d'un traitement associant d'autres antirétroviraux.

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

5.1 Acidose lactique/hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, en association avec d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et l'exposition prolongée aux nucléosides peuvent être des facteurs de risque. Une attention particulière s'impose lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à tout patient, infecté ou non, présentant des facteurs de risque connus de maladie hépatique ; cependant des cas ont également été décrits chez des patients porteurs du VIH-1 ne présentant pas de facteurs de risque connus. Le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être suspendu chez tout patient présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité importante (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'élévation importante des transaminases).

5.2 Infection par le VHB

Il est également recommandé de rechercher la présence d'une hépatite B chronique chez tous les patients infectés par le VIH-1 avant l'instauration du traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas d'autorisation dans le traitement de l'infection chronique par le VHB et son efficacité et sa tolérance n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHB. Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite ont été décrits chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 qui ont interrompu le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Chez certains patients infectés par le VHB et traités par l'emtricitabine, les exacerbations de l'hépatite B ont été associées à une décompensation et à une insuffisance hépatiques. Une surveillance étroite comportant un suivi à la fois clinique et biologique des patients infectés par le VHB arrêtant leur traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est nécessaire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, il peut être justifié d'instaurer un traitement de l'hépatite B. La vaccination devrait être proposée aux personnes non infectées par le virus VHB.

5.3 Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

L'élimination de l'emtricitabine et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (tubulopathie accompagnée d'une hypophosphatémie sévère), ont été associés à l'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Effets indésirables (6.3)]*.

Il est recommandé de déterminer la clairance de la créatinine estimée chez tous les patients avant l'instauration du traitement et chaque fois que cela est justifié sur le plan clinique pendant le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Chez les patients exposés à un risque de dysfonctionnement rénal, y compris les patients ayant présenté des événements rénaux lors d'un traitement antérieur par HEPSERA®, il est recommandé de déterminer la clairance de la créatinine estimée, les phosphates sériques, la glycosurie et la protéinurie avant l'instauration du traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, puis régulièrement pendant le traitement.

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique (p. ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] à forte dose ou en association) *[voir Interactions médicamenteuses (7.4)]*. Des cas de défaillance rénale aiguë après l'instauration d'AINS à forte dose ou de plusieurs AINS associés ont été décrits chez des patients infectés par le VIH présentant des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal qui semblaient stables sous fumarate de ténofovir disoproxil. Chez certains patients, une hospitalisation ou une transplantation rénale a été nécessaire. Il convient d'envisager d'autres traitements que les AINS, le cas échéant, chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal.

Des douleurs osseuses persistantes ou s'aggravant, des douleurs dans les extrémités, des fractures et/ou des douleurs ou une faiblesse musculaire(s) peuvent être des manifestations de tubulopathie rénale proximale et doivent susciter une évaluation de la fonction rénale chez les patients à risque.

Traitement de l'infection par le VIH-1

L'ajustement de l'intervalle entre les prises d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et la surveillance étroite de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min *[voir Posologie et administration (2.4)]*. Aucune donnée d'efficacité ni de sécurité n'est disponible chez les patients insuffisants rénaux ayant reçu emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil selon ces recommandations d'administration. Ainsi, le bénéfice éventuel du traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être évalué en fonction du risque possible de toxicité rénale. Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 30 ml/min ou qui nécessitent une hémodialyse.

Prophylaxie pré-exposition

L'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil indiquée pour une prophylaxie pré-exposition ne doit pas être utilisée si la clairance de la créatinine estimée est inférieure 60 ml/min. Si une baisse de la clairance de la créatinine estimée est observée chez des patients non infectés prenant de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une PrEP, il convient d'en évaluer les causes possibles ainsi que les risques et bénéfices potentiels d'une administration prolongée *[voir Posologie et administration (2.4)]*.

5.4 Administration concomitante d'autres médicaments

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est une association à doses fixes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Ne pas utiliser conjointement avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil ou contenant du ténofovir alafénamide, notamment avec ATRIPLA, COMPLERA, emtricitabine, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD, ou fumarate de ténofovir disoproxil. En raison des similarités entre l'emtricitabine et la lamivudine, emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments qui contiennent de la lamivudine tels que Combivir (lamivudine/zidovudine), Dutrebis (lamivudine/raltegravir), Epivir ou Epivir-HBV (lamivudine), Epzicom (abacavir sulfate/lamivudine), Triumeq (abacavir sulfate/dolutegravir/lamivudine), ou Trizivir (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine).

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré avec HEPSERA (adéfovir dipivoxil).

5.5 Effets du fumarate de ténofovir disoproxil sur les os

Densité minérale osseuse :

Lors d'études cliniques portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et d'une étude clinique sur des sujets non porteurs du VIH-1, le fumarate de ténofovir disoproxil a été associé à des diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) et à des augmentations des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux légèrement plus importantes, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses par rapport aux agents comparateurs *[voir Effets indésirables (6.2)]* et monographie complète du fumarate de ténofovir disoproxil. Les taux sériques des hormones parathyroïdiennes et de la vitamine D 1,25 ont également été plus élevés chez les patients recevant le fumarate de ténofovirdisoproxil.

Des études cliniques évaluant le fumarate de ténofovir disoproxil chez des enfants et adolescents ont été réalisées. Dans des circonstances normales, la DMO augmente rapidement dans la population pédiatrique. Chez les patients infectés par le VIH-1 âgés de 2 ans à moins de 18 ans, les effets sur les os ont été comparables à ceux observés chez les adultes et semblent indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. L'augmentation de la DMO du corps entier dans la population pédiatrique infectée par le VIH-1 et traitée par le fumarate de ténofovir disoproxil était inférieure à celle observée dans les groupes témoins. Des tendances similaires ont été observées chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant une hépatite B chronique. Dans toutes les études pédiatriques, la croissance du squelette (taille) semblait ne pas être affectée. Pour des informations complémentaires, consulter la monographie du fumarate de ténofovir disoproxil.

On ignore les effets des variations de la DMO et des marqueurs biologiques associés au fumarate de ténofovir disoproxil sur la santé osseuse à long terme et le risque ultérieur de fracture. La mesure de la DMO doit être envisagée chez les patients adultes et les enfants ayant des antécédents de fracture osseuse pathologique ou présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou d'ostéopénie. Bien que l'effet de la supplémentation en calcium et en vitamine D n'ait pas été étudié, cette supplémentation peut être bénéfique. Une présomption d'anomalie osseuse doit donner lieu à des examens appropriés.

Défauts de minéralisation :

Des cas d'ostéomalacie associée à une tubulopathie rénale proximale, se manifestant par des douleurs osseuses ou dans les extrémités et pouvant favoriser la survenue de fractures, ont été associés à l'utilisation du TDF *[voir Effets indésirables (6.3)]*. Des cas d'arthralgies et de douleurs ou de faiblesse musculaire(s) ont également été décrits en présence d'une tubulopathie rénale proximale. Une hypophosphatémie et une ostéomalacie secondaires à la tubulopathie rénale proximale doivent être envisagées chez des patients à risque de dysfonctionnement rénal présentant des symptômes osseux ou musculaires persistant ou s'aggravant pendant un traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.

5.6 Lipodystrophie

Une redistribution/accumulation de la masse grasse a été observée chez des patients porteurs du VIH-1 recevant un traitement antirétroviral, notamment une augmentation de la graisse abdominale et de la graisse rétrocervicale (bosse de bison), un amaigrissement périphérique et au niveau du visage, une augmentation du volume des seins et un faciès cushingoïde. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces événements ne sont pas connus actuellement. Aucun lien de cause à effet n'a été établi.

5.7 Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire a été décrit chez des patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral combiné, y compris emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Pendant la phase initiale du traitement antirétroviral en association, les patients porteurs du VIH-1 répondant au traitement peuvent présenter une réponse inflammatoire aux infections indolentes ou opportunistes résiduelles [telles que les infections à *Mycobacterium avium* ou à cytomégalovirus, les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ou la tuberculose] pouvant nécessiter des investigations plus poussées et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été décrites dans le cadre du syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, cependant, le moment de leur survenue est plus variable et celles-ci peuvent se produire plusieurs mois après l'instauration du traitement.

5.8 Échec virologique précoce

Des études cliniques menées chez des patients infectés par le VIH-1 ont montré que certaines trithérapies ne contenant que des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont généralement moins efficaces que les trithérapies contenant deux INTI associés à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase du VIH-1. En particulier, un échec virologique précoce et des taux élevés de substitutions associées à la résistance ont été décrits. Les traitements contenant trois nucléosides doivent donc être utilisés avec précaution. Il convient d'exercer un suivi étroit des patients recevant une trithérapie ne comportant que des analogues nucléosidiques et d'envisager une modification du traitement.

5.9 Prise en charge complète pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1

L'administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en prophylaxie pré-exposition doit avoir lieu exclusivement dans le cadre d'une stratégie de prévention globale incluant d'autres mesures de prévention, telles que les rapports sexuels protégés, car l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas toujours efficace pour éviter l'infection par le VIH-1 *[voir Études cliniques (14.2) et 14.3)]*.

- Conseiller les personnes non infectées sur les pratiques sexuelles sans risque telles que l'utilisation systématique et appropriée de préservatifs, la connaissance de leur état sérologique vis-à-vis du VIH-1 ainsi que celui de leur(s) partenaire(s) et de procéder à des tests réguliers de dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles qui peuvent favoriser la transmission du VIH-1 (telles que la syphilis et la gonorrhée).
- Informer les personnes non infectées sur les efforts à effectuer afin de réduire les comportements sexuels à risque et les soutenir.

Utilisez emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 uniquement chez les personnes dont la séronégativité. vis-à-vis du **VIH a été confirmée.** Des substitutions conférant une résistance au VIH-1 peuvent apparaître chez les personnes dont l'infection par le VIH-1 n'est pas détectée et qui prennent uniquement emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, car ce produit seul ne constitue pas un schéma thérapeutique complet pour le traitement du VIH-1 *[voir Microbiologie (12.4)]*. Par conséquent, il faut veiller à minimiser l'exposition au médicament chez les porteurs du VIH.

- De nombreux tests de dépistage du VIH-1, tels que des tests rapides, détectent la présence d'anticorps anti-VIH mais risquent de ne pas identifier le VIH-1 lors de la phase aiguë de l'infection. Avant de prescrire emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition, il faut examiner les personnes séronégatives afin de rechercher des signes ou symptômes actuels ou récents qui caractérisent les infections virales aiguës (p. ex. fièvre, fatigue, myalgie, éruption cutanée, etc.) et se renseigner sur les expositions éventuelles (p. ex. rapport sexuel non protégé ou rupture du préservatif lors d'un rapport avec un partenaire infecté par le VIH-1) qui peuvent avoir eu lieu au cours du dernier mois.
  - En présence de symptômes cliniques caractéristiques d'une infection virale aiguë et d'une exposition récente (< 1 mois) soupçonnée, il faut retarder la prophylaxie pré-exposition d'au moins un mois et reconfirmer l'état sérologique vis-à-vis du VIH-1 ou utiliser un test homologué par la FDA pour faciliter le diagnostic de l'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.
- Lors de l'utilisation d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en prophylaxie pré-exposition, les tests de dépistage du VIH-1 doivent être répétés au moins tous les 3 mois. Si des symptômes caractéristiques d'une infection aiguë par le VIH-1 se développent à la suite d'une exposition éventuelle, la prophylaxie pré-exposition doit être interrompue jusqu'à ce que le statut infectieux négatif soit confirmé à l'aide d'un test homologué par la FDA pour faciliter le diagnostic de l'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

Conseiller aux personnes non infectées de suivre strictement le schéma posologique recommandé pour emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil. L'efficacité d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 est fortement corrélée à cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables lors d'essais cliniques *[voir Études cliniques (14.2 et 14.3)]*.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont décrits de façon plus détaillée dans d'autres rubriques de la monographie :
- Acidose lactique/hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose *[voir Encadré de mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.
- Exacerbations aiguës de l'hépatite B *[voir Encadré de mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.
- Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.
- Effets du fumarate de ténofovir disoproxil sur les os *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.5)]*.
- Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)]*.

6.1 Effets indésirables observés lors des études cliniques chez des sujets porteurs du VIH-1

Les études cliniques étant menées dans des conditions très variables, les taux des événements indésirables observés dans les études cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement aux taux observés dans les études cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique.

Études cliniques chez l'adulte

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (incidence supérieure ou égale à 10 %) lors de l'étude 934, une étude clinique contrôlée contre comparateur actif, menée avec éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, ont été les suivants : diarrhée, nausées, fatigue, céphalées, étourdissements, dépression, insomnie, rêves anormaux et éruption cutanée. Consultez également le Tableau 3 indiquant la fréquence des réactions indésirables en cours de traitement (Grades 2 à 4) survenant chez au moins 5 % des sujets quel que soit leur groupe de traitement au sein de l'étude.

Les changements de la coloration de la peau, qui se manifestent par une hyperpigmentation des paumes ou de la plante des pieds, ont été généralement légers et asymptomatiques. Le mécanisme et les répercussions cliniques ne sont pas connus.

Étude 934 - Effets indésirables survenant en cours de traitement : dans l'étude 934, 511 patients naïfs de traitement antirétroviral ont reçu soit fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine en association avec éfavirenz (N = 257), soit zidovudine/lamivudine en association avec éfavirenz (N = 254) pendant 144 semaines. L'âge moyen des patients était de 40 ans (de 20 à 73 ans) et la population était à prédominance masculine (88 %). Globalement, 65 % étaient caucasiens, 17 % étaient noirs et 13 % étaient hispaniques. Les effets indésirables observés dans cette étude étaient généralement compatibles avec ceux observés lors d'autres études chez des patients ayant déjà été traités ou non et recevant du fumarate de ténofovir disoproxil et/ou de l'emtricitabine (Tableau 3).

Tableau 3 Sélection d'effets indésirables survenus en cours de traitement[a] (Grades 2 à 4) et signalés chez ≥5% des sujets de l'étude 934, quel que soit le groupe de traitement (0 - 144 semaines)

	FTC + TDF + EFV[b]	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
Troubles gastrointestinaux		
Diarrhée	9%	5%
Nausées	9%	7%
Vomissements	2%	5%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	9%	8%
Infections et infestations		
Sinusite	8%	4%
Infections des voies aériennes supérieures	8%	5%
Rhinopharyngite	5%	3%
Affections du système nerveux		
Céphalées	6%	5%
Étourdissements	8%	7%
Affections psychiatriques		
Dépression	9%	7%
Insomnie	5%	7%
Affections de la peau et du tissu souscutané		
Éruption cutanée[c]	7%	9%

a. Les fréquences des effets indésirables comprennent tous les événements indésirables survenus pendant le traitement, indépendamment de l'imputabilité au médicament expérimental.
b. Entre les semaines 96 et 144 de l'étude, les patients ont reçu emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et éfavirenz au lieu de fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine avec éfavirenz.
c. Les éruptions cutanées comprennent : rash, rash avec exfoliation, rash généralisé, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse et exanthème vésiculeux.

Anomalies biologiques : les anomalies biologiques observées dans cette étude étaient généralement compatibles avec celles observées au cours des études précédentes portant sur le fumarate de ténofovir disoproxil et/ou l'emtricitabine (Tableau 4).

Tableau 4 Anomalies biologiques importantes signalées chez ≥1% des sujets de l'étude 934, quel que soit le groupe de traitement (0 - 144 semaines)

	FTC + TDF + EFV[a]	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
Toute anomalie biologique de grade ≥ 3	30%	26%
Cholestérol à jeun (>240 mg/dl)	22%	24%
Créatine kinase (H: >990 U/l) (F: >845 U/l)	9%	7%
Amylase sérique (>175 U/l)	8%	4%
Phosphatases alcalines (>550 U/l)	1%	0%
ASAT (H: >180 U/l) (F: >170 U/l)	3%	3%
ALAT (H: >215 U/l) (F: >170 U/l)	2%	3%
Hémoglobine (<8 mg/dl)	0%	4%
Hyperglycémie (>250 mg/dl)	2%	1%
Hématurie (75 globules rouges par champ au fort grossissement)	3%	2%
Glycosurie (≥ 3+)	<1%	1%
Polynucléaires neutrophiles (<750/mm³)	3%	5%
Triglycérides à jeun (>750 mg/dl)	4%	2%

a. Entre les semaines 96 et 144 de l'étude, les patients ont reçu emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et éfavirenz au lieu de Fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine et éfavirenz.

En plus des réactions indésirables décrites ci-dessus pour l'Étude 934, on a observé d'autres réactions indésirables chez au moins 5 % des patients recevant de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'essais cliniques, notamment : anxiété, arthralgie, toux accrue, dyspepsie, fièvre, myalgie, douleurs abdominales, douleurs dorsales, paresthésie, neuropathie périphérique (incluant la névrite et la neuropathie périphérique), pneumonie et rhinite.

Outre les anomalies biologiques décrites ci-dessus pour l'Étude 934, des anomalies biologiques de grade 3-4 de type hyperbilirubinémie (supérieure à 2,5 fois la LSN), hyperamylasémie pancréatique (supérieure à 2 fois la LSN), hypo- ou hyperglycémie (< 40 ou > 250 mg/dl) et hyperlipasémie (supérieure à 2 fois la LSN) se sont produites chez au plus 3 % des patients traités par l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques.

Études cliniques dans la population pédiatrique

Emtricitabine : outre les effets indésirables décrits chez les adultes, une anémie et une hyperpigmentation ont été observées, respectivement chez 7 % et 32 % des patients de pédiatrie (âgés de 3 mois à moins de 18 ans) ayant reçu un traitement à base d'emtricitabine dans l'étude de plus grande envergure parmi les deux études pédiatriques en ouvert, non contrôlées (N = 116). Pour plus d'informations, consulter la monographie de l'emtricitabine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : lors d'études cliniques pédiatriques (études 352 et 321), menées auprès de 184 sujets porteurs du VIH-1, âgés de 2 ans à moins de 18 ans, les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques traités par fumarate de ténofovir disoproxil étaient compatibles avec ceux observés lors des essais cliniques du fumarate de ténofovir disoproxil chez des adultes.

Quatre-vingt-neuf sujets pédiatriques (âgés de 2 ans à moins de 12 ans) ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre de l'étude 352 pour une exposition médiane de 104 semaines. Parmi ces sujets, 4 ont été sortis de l'étude en raison d'effets indésirables caractéristiques d'une tubulopathie rénale proximale. Trois de ces quatre sujets présentaient une hypophosphatémie ainsi qu'une diminution du score Z pour la densité minérale osseuse du corps entier ou de la colonne vertébrale *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.5)]*. Pour des informations complémentaires, consulter la monographie du fumarate de ténofovir disoproxil.

6.2 Effets indésirables observés lors d'études cliniques chez des sujets adultes non porteurs du VIH-1

Il n'a pas été observé de nouvelles réactions indésirables à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil dans deux études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo (iPrEx, Partenaires PrEP) dans lesquelles 2830 adultes non porteurs du VIH-1 ont reçu de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour en prophylaxie pré-exposition. Les sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 71 semaines et 87 semaines, respectivement. Ces études ont inclus des personnes séronégatives vis-à-vis du VIH dont l'âge était compris entre 18 et 67 ans. L'étude iPrEx incluait uniquement des hommes ou des femmes transgenres latinos/hispaniques (72 %), blancs (18 %), noirs (9 %) et asiatiques (5 %). L'étude Partenaires PrEP a regroupé à la fois des hommes (de 61 à 64 % dans tous les groupes de traitement) et des femmes au Kenya et en Ouganda. Le Tableau 5 présente la liste de tous les événements indésirables survenus chez au moins 2 % des sujets, quel que soit le groupe de traitement, lors des études iPrEx et Partenaires PrEP.

Anomalies biologiques: le Tableau 6 présente la liste des anomalies biologiques observées au cours des deux études. Six sujets des groupes traités au fumarate de ténofovir disoproxil dans l'étude Partenaires PrEP ont interrompu leur participation à l'étude en raison d'une augmentation de la créatininémie alors qu'aucune interruption n'a été observée dans le groupe placebo. Un sujet dans le bras emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil de l'étude iPrEx trial a interrompu sa participation à l'étude en raison de la créatininémie et un autre en raison d'un faible taux de phosphore.

En plus des anomalies biochimiques décrites ci-dessus, une protéinurie de grade 1 (1+) est survenue chez 6 % des sujets recevant emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil dans l'étude iPrEx. Une protéinurie de grade 2-3 (2-4+) et une glycosurie (3+) sont survenues chez moins de 1 % des sujets traités par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil au cours des études iPrEx et Partenaires PrEP.

Tableau 5 Sélection des événements indésirables (tous grades confondus) chez ≥2% des sujets des études iPrEx et Partenaires PrEP, quel que soit le groupe de traitement

	Étude iPrEx		Étude Partenaires PrEP	
	FTC/TDF (N=1251)	Placebo (N=1248)	FTC/TDF (N=1579)	Placebo (N=1584)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	7%	8%	2%	3%
Douleurs abdominales	4%	2%	-[a]	-
Infections et infestations				
Pharyngite	13%	16%	-	-
Uréthrite	5%	7%	-	-
Infection des voies urinaires	2%	2%	5%	7%
Syphilis	6%	5%	-	-
Syphilis secondaire	6%	4%	-	-
Verrues anogénitales	2%	3%	-	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Dorsalgie	5%	5%	-	-
Affections du système nerveux				
Maux de tête	7%	6%	-	-
Affections psychiatriques				
Dépression	6%	7%	-	-
Anxiété	3%	3%	-	-
Affections des organes de reproduction et du sein				
Ulcérations génitales	2%	2%	2%	2%
Investigations				
Perte de poids	3%	2%	-	-

a. Non signalé ou signalé à moins de 2 %.

Tableau 6 Anomalies biologiques (grade de toxicité maximal) rapportées pour chaque sujet des études iPrEx et Partenaires PrEP

	Grade[b]		Étude iPrEx		Étude Partenaires PrEP	
			FTC/TDF N= 1251	Placebo N= 1248	FTC/TDF N=1579	Placebo N=1584
Créatinine	1	(1,1-1,3 X LSN)	27 (2%)	21 (2%)	18 (1%)	12 (<1%)
	2-4	(> 1,4 x LSN)	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Phosphore	1	(2,5 - <LIN mg/dl)	81 (7%)	110 (9%)	NR[a]	NR[a]
	2-4	(<2 mg/dl)	123 (10%)	101 (8%)	140 (9%)	136 (9%)
ASAT	1	(1,25-<2,5 x LSN)	175 (14%)	175 (14%)	20 (1%)	25 (2%)
	2-4	(> 2,6 x LSN)	57 (5%)	61 (5%)	10 (<1%)	4 (<1%)
ALAT	1	(1,25-<2,5 x LSN)	178 (14%)	194 (16%)	21 (1%)	13 (<1%)
	2-4	(> 2,6 x LSN)	84 (7%)	82 (7%)	4 (<1%)	6 (<1%)
Hémoglobine	1	(8,5 -10 mg/dl)	49 (4%)	62 (5%)	56 (4%)	39 (2%)
	2-4	(<9,4 mg/dl)	13 (1%)	19 (2%)	28 (2%)	39 (2%)
Neutrophiles	1	(1000-1300/mm³)	23 (2%)	25 (2%)	208 (13%)	163 (10%)
	2-4	(<750/mm³)	7 (<1%)	7 (<1%)	73 (5%)	56 (3%)

a. Phosphore de grade 1 non rapporté pour l'étude Partenaires PrEP.
b. Échelle de gradation selon critères DAIDS.

Variations de la densité minérale osseuse:

Des diminutions de la densité minérale osseuse ont été observées dans les études cliniques portant sur des sujets non porteurs du VIH-1. Au cours de l'étude iPrEx, une sous-étude menée sur 503 sujets a permis de constater des variations moyennes par rapport aux valeurs initiales en matière de DMO, allant de -0,4 % à -1,0 % du total des hanches, rachis, cols du fémur et trochanters dans le groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe placebo. Les valeurs se sont rapprochées des valeurs initiales après l'arrêt du traitement. Treize pour cent des sujets traités par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil contre 6 % des sujets recevant un placebo ont perdu au moins 5 % de la DMO au niveau du rachis pendant le traitement. Des fractures osseuses ont été signalées chez 1,7 % des sujets du groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil par rapport à 1,4 % des sujets du groupe placebo. Aucune corrélation entre la DMO et les fractures n'a été observée *[voir Études cliniques (14.2)]*. Des taux de fracture similaires entre le groupe de traitement et le groupe placebo (0,8 % et 0,6 %, respectivement) ont été observés dans l'étude Partenaires PrEP. Aucune évaluation de la DMO n'a été effectuée au cours de cette étude *[voir Études cliniques (14.3)]*.

6.3 Données de pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après la mise sur le marché du fumarate de ténofovir disoproxil. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié après la mise sur le marché de l'emtricitabine. Dans la mesure où les effets survenant après la mise sur le marché sont notifiés sur la base du volontariat et qu'ils proviennent d'une population dont la taille n'est pas connue avec certitude, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections du système immunitaire
Réactions allergiques, y compris œdème de Quincke.
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Dyspnée.
Affections gastro-intestinales
Pancréatite, hyperamylasémie, douleurs abdominales.
Affections hépatobiliaires
Stéatose hépatique, hépatite, élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et GGT le plus souvent).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques
Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et susceptible de favoriser la survenue de fractures), faiblesse musculaire, myopathie.
Affections du rein et des voies urinaires
Défaillance rénale aiguë, défaillance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie proximale, néphrite interstitielle (y compris des formes aiguës), diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, hypercréatininémie, protéinurie, polyurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Asthénie.

Les effets indésirables suivants, mentionnés sous les titres de système d'organe ci-dessus, peuvent être la conséquence de la tubulopathie rénale proximale : rhabdomyolyse, ostéomalacie, hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie, hypophosphatémie.

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Des études portant sur les interactions médicamenteuses ont été menées avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, les composants d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Cette rubrique décrit les interactions médicamenteuses observées avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil et ayant des répercussions cliniques *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

7.1 Didanosine

La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine et un suivi étroit des patients recevant cette association s'impose afin de déceler les effets indésirables associés à la didanosine. La didanosine doit être arrêtée chez les patients présentant des effets indésirables associés à la didanosine.

La C_{max} et l'ASC de la didanosine administrée avec le fumarate de ténofovir disoproxil comprimés ont augmenté significativement *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Des concentrations plus élevées de didanosine pourraient potentialiser les effets indésirables associés à la didanosine, dont la pancréatite et la neuropathie. Une suppression de la numération lymphocytaire CD4+ a été observée chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil avec 400 mg de didanosine par jour.

Chez les patients pesant plus de 60 kg, la dose de didanosine doit être réduite à 250 mg une fois par jour en cas d'administration concomitante avec emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. On ne dispose pas de données permettant de recommander un ajustement posologique de la didanosine chez les patients adultes ou pédiatriques pesant moins 60 kg. Dans le cas d'une administration concomitante, emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et Videx EC peuvent être pris à jeun ou avec une collation légère (moins de 400 kcal, 20 % de lipides).

7.2 Inhibiteurs de protéase du VIH-1

Le ténofovir diminue l'ASC et la C_{min} de l'atazanavir *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Lors de l'administration concomitante d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, il est recommandé d'ajouter 100 mg de ritonavir à l'atazanavir 300 mg. Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec l'atazanavir sans le ritonavir.

Il a été montré que le lopinavir/ritonavir, l'atazanavir co-administrés avec le ritonavir et le darunavir co-administré avec le ritonavir augmentent les concentrations du ténofovir *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Le fumarate de ténofovir disoproxil est un substrat de la glycoprotéine P (Pgp) et des transporteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil est co-administré avec un inhibiteur de ces transporteurs, une augmentation de l'absorption peut être observée. Il convient de suivre les patients traités de manière concomitante par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et lopinavir/ritonavir, atazanavir potentialisé par le ritonavir ou darunavir potentialisé par le ritonavir afin de déceler tout effet indésirable associé au fumarate de ténofovir disoproxil. L'administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être arrêtée chez les patients présentant des effets indésirables associés à ce médicament.

7.3 Antiviraux contre l'hépatite C

Il a été démontré que l'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de HARVONI® (lédipasvir/sofosbuvir) augmente l'exposition au ténofovir *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

La surveillance des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil s'impose chez les patients recevant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil de manière concomitante avec HARVONI sans une association, inhibiteur de protéase VIH-1/ritonavir ou inhibiteur de protéase VIH-1/cobicistat.

Chez les patients recevant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil de manière concomitante avec HARVONI et une association, inhibiteur de protéase VIH-1/ritonavir ou inhibiteur de protéase VIH-1/cobicistat, il faut envisager un traitement alternatif de l'hépatite C ou un traitement antirétroviral étant donné que la tolérance de concentrations plus élevées de fumarate de ténofovir disoproxil dans ce contexte n'a pas été établie. Si une administration concomitante s'avère nécessaire, surveiller l'apparition d'effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

7.4 Médicaments altérant la fonction rénale

L'emtricitabine et le ténofovir sont essentiellement excrétés par les reins, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Aucune interaction médicamenteuse due à une compétition au niveau de l'excrétion rénale n'a été observée ; cependant, l'administration concomitante d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou du médicament co-administré. À titre d'exemple (liste non exhaustive), on peut citer : aciclovir, adéfovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminosides (tels que la gentamicine) et les AINS à forte dose ou une association de plusieurs AINS *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5,3)]*. Les médicaments diminuant la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de l'emtricitabine et/ou du ténofovir.

8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse: *Effets tératogènes :*

Catégorie B de risque pour la grossesse

Registre des grossesses sous antirétroviraux : un registre des grossesses sous antirétroviraux (APR) a été ouvert afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes exposées à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil.

Résumé du risque

L'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil a été évalué chez un nombre limité de femmes pendant leur grossesse et après leur accouchement. Les données issues d'études sur l'homme et les animaux suggèrent que l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'accroît pas le risque global de malformations congénitales majeures par rapport au taux de référence. Cependant, il n'existe pas suffisamment d'études contrôlées chez les femmes enceintes. Comme les études chez l'homme ne peuvent pas exclure une nocivité possible, emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité évidente. Si une femme non infectée tombe enceinte alors qu'elle prend emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une PrEP, il convient de réfléchir à l'intérêt de poursuivre l'administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en tenant compte du risque potentiellement accru d'infection par le VIH-1 pendant la grossesse.

Considérations cliniques

Depuis juillet 2011, le registre des grossesses sous antirétroviraux (APR) a reçu des rapports prospectifs portant sur 764 et 1219 expositions à des schémas posologiques contenant de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil respectivement, pendant le premier trimestre, sur 321 et 455 expositions respectivement pendant le deuxième trimestre et sur 140 et 257 expositions pendant le troisième trimestre respectivement. Des malformations congénitales sont apparues dans 18 naissances vivantes sur 764 (2,4 %) pour les schémas contenant de l'emtricitabine, dans 27 naissances vivantes sur 1219 (2,2 %) pour les schémas contenant du ténofovir (exposition pendant le premier trimestre), dans 10 naissances vivantes sur 461 (2,2 %) pour les schémas contenant de l'emtricitabine et dans 15 naissances vivantes sur 714 (2,1 %) pour les schémas contenant du ténofovir (exposition pendant le deuxième/troisième trimestre). Parmi les femmes enceintes dans la population de référence aux États-Unis, le taux observé d'anomalies congénitales est de 2,7 %. Aucune association entre l'emtricitabine ou le ténofovir et les malformations congénitales globales n'a été observée dans le registre des grossesses sous antirétroviraux.

Données d'études sur les animaux

Emtricitabine :

L'incidence de variations et de malformations fœtales n'a pas enregistré d'augmentation dans les études de toxicité embryofœtale effectuées avec l'emtricitabine à des expositions (ASC) environ 60 fois plus élevées chez la souris et environ 120 fois plus élevées chez le lapin que les expositions chez l'homme à la dose journalière recommandée.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Des études sur la reproduction ont été menées chez des rats et des lapins à des doses pouvant atteindre 14 et 19 fois la dose humaine rapportée à la surface corporelle et n'ont mis en évidence aucune baisse de la fertilité ni aucun effet délétère pour le fœtus dû au ténofovir.

8.3 Allaitement

Allaitement : les centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) recommandent aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter leurs nourrissons, afin d'éviter tout risque de transmission postnatale du VIH-1.

Les études chez la femme ont montré que le ténofovir et l'emtricitabine sont excrétés dans le lait maternel. Dans la mesure où les risques associés à un faible taux d'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir ne sont pas connus pour les nourrissons, **les mères doivent être informées de ne pas allaiter si elles reçoivent emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil** soit comme traitement, soit comme moyen de réduire le risque d'acquisition du VIH-1.

Emtricitabine

Des échantillons de lait maternel recueillis auprès de cinq mères infectées par le VIH-1 ont montré que l'emtricitabine est sécrétée dans le lait maternel. Les nourrissons allaités par des mères recevant de l'emtricitabine peuvent être exposés à un risque de développement d'une résistance virale à l'emtricitabine. Les autres risques associés à l'emtricitabine chez les nourrissons allaités par des mères traitées par emtricitabine ne sont pas connus.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Des échantillons de lait maternel recueillis auprès de cinq mères infectées par le VIH-1 ont montré que le ténofovir est sécrété dans le lait maternel. Les risques associés au ténofovir, y compris le risque de résistance virale au ténofovir, chez les nourrissons allaités par des mères traitées par fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas connus.

8.4 Population pédiatrique

Il n'existe pas d'étude clinique pédiatrique ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Les données provenant d'études antérieures portant sur les deux substances du médicament, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, ont servi de base aux recommandations posologiques émises pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Pour des informations complémentaires, consulter la monographie de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

L'administration d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil doit être réservée à des patients pédiatriques porteurs du VIH-1 pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier. Comme le comprimé d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est une association à doses fixes, il est impossible d'ajuster la posologie à des patients d'un poids inférieur *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.5), Effets indésirables (6.1) et Pharmacologie clinique (12.3)]*. L'utilisation d'emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil comprimés chez des patients pédiatriques pesant moins de 17 kg n'a fait l'objet d'aucune évaluation.

8.5 Sujets âgés

Les études cliniques portant sur l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des patients plus jeunes. En général, il convient de prendre des précautions appropriées concernant le choix de la dose chez les patients âgés, en gardant à l'esprit la plus grande fréquence des insuffisances hépatique, rénale ou cardiaque et des pathologies associées ou d'autres traitements pharmacologiques concomitants.

8.6 Patients insuffisants rénaux

Traitement de l'infection par le VIH-1

Il est recommandé de modifier l'intervalle posologique pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients adultes porteurs du VIH et dont la clairance de la créatinine estimée est comprise entre 30 et 49 ml/min. Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré à des patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 30 ml/min ou chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse *[voir Posologie et administration (2.4)]*.

Prophylaxie pré-exposition

L'association emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil indiquée pour une prophylaxie pré-exposition ne doit pas être utilisée si la clairance de la créatinine estimée est inférieure 60 ml/min. Si une baisse de la clairance de la créatinine estimée est observée chez des patients non infectés prenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une PrEP, il convient d'en évaluer les causes possibles ainsi que les risques et bénéfices potentiels d'une administration prolongée [voir Mises en garde et précautions d'emploi (2.4)].

10 SURDOSAGE

En cas de surdosage, il convient de surveiller la survenue de signes de toxicité et de mettre en route un traitement d'appoint standard, le cas échéant.

Emtricitabine : une expérience clinique limitée est disponible à des doses supérieures à la dose thérapeutique de l'emtricitabine. Dans une étude de pharmacologie clinique, des doses uniques de 1 200 mg d'emtricitabine ont été administrées à 11 sujets. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté.

Le traitement par hémodialyse permet d'éliminer environ 30 % de la dose d'emtricitabine au cours d'une séance de dialyse de 3 heures débutant dans les 90 minutes suivant la prise d'emtricitabine (débit sanguin de 400 ml/min et débit de dialysat de 600 ml/min). On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

Fumarate de ténofovir disoproxil : l'expérience clinique à des doses supérieures à la dose thérapeutique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil est limitée. Dans une étude, 600 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ont été administrés per os à 8 patients pendant 28 jours et aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets de doses plus fortes ne sont pas connus.

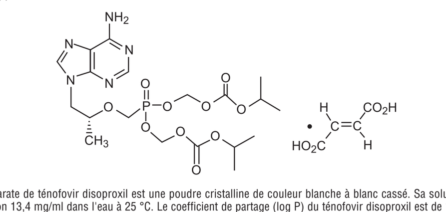
Le ténofovir est éliminé efficacement par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. Après l'administration d'une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, une séance d'hémodialyse de 4 heures a éliminé environ 10 % de la dose de ténofovir administrée.

11 DESCRIPTION

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est une association à doses fixes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de synthèse de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique phosphonate (nucléotide) acyclique de l'adénosine 5'-monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir exercent tous deux une activité inhibitrice sur la transcriptase inverse du VIH-1.

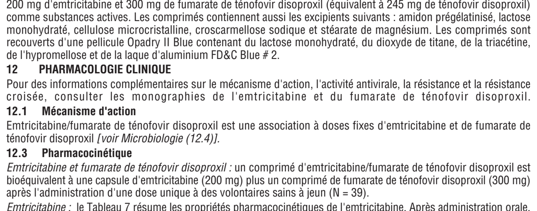
Emtricitabine : la dénomination chimique de l'emtricitabine est 5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]cytosine. L'emtricitabine est l'énantiomère (-) d'un analogue soufré de la cytidine, qui diffère des autres analogues de la cytidine par la présence d'un fluor en position 5.

Sa formule moléculaire est $C_8H_{10}FN_3O_3S$ et sa masse moléculaire est de 247,24. Sa formule développée est la suivante :



L'emtricitabine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Sa solubilité est d'environ 112 mg/ml dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de partage (log P) de l'emtricitabine est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

Fumarate de ténofovir disoproxil : le fumarate de ténofovir disoproxil est un sel de l'acide fumarique du dérivé bis-isopropoxycarbonyloxyméthyl ester du ténofovir. La dénomination chimique du fumarate de ténofovir disoproxil est 9-[(*R*)-2-[[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]méthoxy]phosphinyl]méthoxy]propyl] adénine fumarate (1:1). Sa formule moléculaire est $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$ et sa masse moléculaire est de 635,52. Sa formule développée est la suivante :



Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Sa solubilité est d'environ 13,4 mg/ml dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de partage (log P) du ténofovir disoproxil est de 1,25 et le pKa est de 3,75. Toutes les posologies sont exprimées sous forme de fumarate de ténofovir disoproxil, sauf indication contraire.

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est pris par voie orale. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil) comme substances actives. Les comprimés contiennent aussi les excipients suivants : amidon prégélatinisé, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés sont recouverts d'une pellicule Opadry II Blue contenant du lactose monohydraté, du dioxyde de titane, de la triacétine, de l'hypromellose et de la laque d'aluminium FD&C Blue # 2.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pour des informations complémentaires sur le mécanisme d'action, l'activité antivirale, la résistance et la résistance croisée, consulter les monographies de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

12.1 Mécanisme d'action

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est une association à doses fixes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Microbiologie (12.4)]*.

12.3 Pharmacocinétique

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : un comprimé d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est bioéquivalent à une capsule d'emtricitabine (200 mg) plus un comprimé de fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg) après l'administration d'une dose unique à des volontaires sains à jeun (N = 39).

Emtricitabine : le Tableau 7 résume les propriétés pharmacocinétiques de l'emtricitabine. Après administration orale, l'emtricitabine est rapidement absorbée, avec des pics de concentrations plasmatiques atteints en 1 à 2 heures après la prise. Moins de 4 % de l'emtricitabine se lient aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* et la liaison est indépendante de la concentration pour la plage de 0,02 à 200 mcg/ml. Après administration d'emtricitabine radiomarquée, environ 86 % sont retrouvés dans l'urine et 13 % sous forme de métabolites. Les métabolites de l'emtricitabine incluent des diastéréoisomères 3?-sulfoxydes et leur glucuroconjugué. L'emtricitabine est éliminée à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après une dose orale unique, la demi-vie plasmatique de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Fumarate de ténofovir disoproxil : le Tableau 7 résume les propriétés pharmacocinétiques du fumarate de ténofovir disoproxil. Après administration de fumarate de ténofovir disoproxil par voie orale, les concentrations sériques maximales du ténofovir sont atteintes en 1,0 ± 0,4 heure. Moins de 0,7% du ténofovir se lient aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* et la liaison est indépendante de la concentration pour la plage de 0,01 à 25 mcg/ml. Environ 70 à 80 % de la dose intraveineuse de ténofovir sont retrouvés sous forme inchangée dans l'urine. Le ténofovir est éliminé à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après l'administration d'une dose orale unique de fumarate de ténofovir disoproxil, la demi-vie terminale d'élimination du ténofovir est d'environ 17 heures.

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir administrés en une dose unique chez l'adulte[a]

	Emtricitabine	Tenofovir
Biodisponibilité orale à jeun[b] (%)	92 (83,1–106,4)	25 (NC–45)
Demi-vie d'élimination terminale dans le plasma[b] (h)	10 (7,4–18)	17 (12–25,7)
C_{max}[c] (mcg /ml)	1,8 ± 0,72[d]	0,30 ± 0,09
ASC[c] (mcg·h/ml)	10 ± 3,12[d]	2,29 ± 0,69
CL/F[c] (ml/min)	302 ± 94	1043 ± 115
CL_{renal}[c] (ml/min)	213 ± 89	243 ± 33

a. NC = Non calculé
b. Médiane (plage)
c. Moyenne (± écart type)
d. Données présentées en tant que valeurs à l'état d'équilibre.

Effets des aliments sur l'absorption orale

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil peut être pris au cours ou en dehors des repas. L'administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à la suite d'un repas riche en lipides (748 kcal, 49 grammes de lipides) ou d'un repas léger (373 kcal, 8 grammes de lipides) a retardé le temps d'établissement de la C_{max} du ténofovir d'environ 45 minutes. Les augmentations moyennes de l'ASC et de la C_{max} du ténofovir ont été d'environ 35 % et 15 % respectivement lorsqu'il était pris avec un repas riche en lipides ou un repas léger, comparativement à la prise à jeun. Dans les études de tolérance et d'efficacité précédentes, le ténofovir était pris au moment d'un repas. L'exposition systémique à l'emtricitabine (ASC et C_{max}) est demeurée inchangée lorsque emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil était pris avec un repas riche en lipides ou un repas léger.

Populations particulières

Origine ethnique

Emtricitabine : aucune différence pharmacocinétique en fonction de l'origine ethnique n'a été identifiée après l'administration d'emtricitabine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : le nombre de patients de groupes raciaux et ethniques autres que caucasiens n'était pas suffisant pour déterminer correctement les différences pharmacocinétiques éventuelles entre ces populations après l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil.

Sexe

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : la pharmacocinétique d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil est comparable chez les hommes et chez les femmes.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour le ténofovir et l'emtricitabine à la suite de l'administration d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil chez des sujets pédiatriques pesant au moins 17 kg. Les recommandations posologiques pour l'association emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil dans cette population reposent sur les recommandations posologiques respectives pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil dans cette population. Consulter les monographies complètes de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil pour obtenir les informations pharmacocinétiques relatives à ces deux substances chez les patients pédiatriques.

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés ne doit pas être administré à des patients pédiatriques porteurs du VIH-1 pesant moins de 17 kg.

Sujets âgés

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir n'ont pas été complètement évalués chez les sujets âgés (65 ans et plus).

Patients insuffisants rénaux

La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir est altérée chez les patients insuffisants rénaux *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*. Chez des patients adultes dont la clairance de la créatinine était inférieure à 50 ml/min, la C_{max} et $ASC_{0\ to\ \infty}$ de l'emtricitabine et du ténofovir ont été augmentées. Il est recommandé de modifier l'intervalle posologique pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients adultes porteurs du VIH et dont l'estimation de la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min. Il n'existe pas de données disponibles permettant des recommandations posologiques chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale. Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les prises d'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 30 ml/min ou chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse *[voir Posologie et administration (2.4)]*.

L'association emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil indiquée pour une prophylaxie pré-exposition ne doit pas être utilisée chez des personnes non porteuses du VIH-1 dont la clairance de la créatinine est inférieure 60 ml/min. Si une baisse de la clairance de la créatinine estimée est observée chez des patients non infectés prenant de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une PrEP, ilconvient d'en réévaluer les causes possibles ainsi que les risques et bénéfices potentiels d'une administration prolongée *[voir Posologie et administration (2.4)]*.

Patients insuffisants hépatiques

La pharmacocinétique du ténofovir après une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été étudiée chez des individus non infectés par le VIH, présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Aucune modification importante de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les individus insuffisants hépatiques par rapport aux autres. Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été étudiés chez les patients insuffisants hépatiques ; cependant, l'emtricitabine étant peu métabolisée par les enzymes hépatiques, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre n'ont pas été affectés lorsque l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil étaient administrés ensemble par rapport aux valeurs observées lorsque chaque agent était administré seul.

Les études *in vitro* et les essais cliniques d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP entre l'emtricitabine et le ténofovir et d'autres médicaments est faible. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre l'emtricitabine et le famciclovir, l'indinavir, la stavudine, le fumarate de ténofovir disoproxil et la zidovudine (voir les Tableaux 8 et 9). De même, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre le fumarate de ténofovir disoproxil et l'éfavirenz, la méthadone, le nelfinavir, les contraceptifs oraux, la ribavirine ou le sofosbuvir (voir les Tableaux 10 et 11).

Tableau 8 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques pour l'emtricitabine en présence du médicament co-administré[a]

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose Emtricitabine (mg)	N	Variation en % des paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine[b] (IC 90% C) C_{max}	ASC	C_{min}
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 1 fois/jour x 7 jours	200 1 fois/jour x 7 jours	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 à ↑ 29)
Zidovudine	300 2 fois/jour x 7 jours	200 1 fois/jour x 7 jours	27	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	S/O
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	S/O
Stavudine	40 x 1	200 x 1	6	⇔	⇔	S/O

a. Toutes les études d'interaction ont été menées chez des volontaires sains
b. ↑ = Augmentation ; ↓ = Diminution ; ⇔ = Pas d'effet ; S/O = Sans objet

Tableau 9 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques pour le médicament co-administré en présence d'Emtricitabine[a]

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose Emtricitabine (mg)	N	Variation en % des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré[b] (IC 90%) C_{max}	ASC	C_{min}
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 1 fois/jour x 7 jours	200 1 fois/jour x 7 jours	17	⇔	⇔	⇔
Zidovudine	300 2 fois/jour x 7 jours	200 1 fois/jour x 7 jours	27	↑ 17 (↑ 0 à ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 à ↑ 20)	⇔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	Sans objet
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	Sans objet
Stavudine	40 x 1	200 x 1	6	⇔	⇔	Sans objet

a. Toutes les études d'interaction ont été menées chez des volontaires sains.
b. ↑ = Augmentation ; ↓ = Diminution ; ⇔ = Pas d'effet ; S/O = Sans objet

Tableau 10 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques pour le ténofovir[a] en présence du médicament co-administré

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	N	Variation en % des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré [b] (IC 90 %) C_{max}	ASC	C_{min}
Atazanavir[c]	400 1 fois/j × 14 j	33	↑ 14 (↑ 8 à ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 à ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 à ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir[c]	300/100 1 fois/j	12	↑ 34 (↑ 20 à ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 à ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21à ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir[d]	300/100 2 fois/jour	12	↑ 24 (↑ 8 à ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 à ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 à ↑ 57)
Indinavir	800 3 fois/jour x 7 jours	13	↑ 14 (↓ 3 à ↑ 33)	⇔	⇔
Lédipasvir/ Sofosbuvir[e,f]	90/400 1 fois/j × 10 j	24	↑ 47 (↑ 37 à ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 à ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 à↑ 57)
Lédipasvir/ Sofosbuvir[e,g]		23	↑ 64 (↑ 54 à ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 à ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 à ↑ 70)
Lédipasvir/ Sofosbuvir[h]	90/400 1 fois/j × 14 j	15	↑ 79 (↑ 56 à ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 à ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 à ↑ 197)
Lédipasvir/ Sofosbuvir[i]	90/400 1 fois/j × 10 j	14	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 à ↑ 50)	↑91 (↑74 à ↑ 110)
Lopinavir/Ritonavir	400/100 2 fois/j × 14 j	24	⇔	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 à ↑ 66)
Saquinavir/Ritonavir	1000/100 2 fois/j × 14 j	35	⇔	⇔	↑ 23 (↑ 16 à ↑ 30)
Sofosbuvir[j]	400 dose unique	16	↑ 25 (↑ 8 à ↑ 45)	⇔	⇔
Tacrolimus	0,05 mg/kg 2 fois/jour x 7 jours	21	↑ 13 (↑ 1 à ↑ 27)	⇔	⇔
Tipranavir/Ritonavir[k]	500/100 2 fois/jour	22	↓ 23 (↓ 32 à ↓13)	↓ 2 (↓ 9 à ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 à ↑ 17)
	750/200 2 fois/jour (23 doses)	20	↓ 38 (↓ 46 à ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 à ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 à ↑ 27)

a. Patients ayant reçu fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour.
b. Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Pas d'effet = ⇔; NC = non calculé
c. Monographie de Reyataz
d. Monographie de Prezista
e. Données générées à partir du dosage simultané avec HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir). Une administration échelonnée (à 12 heures d'intervalle) a fourni des résultats similaires.
f. Comparaison basée sur les expositions lors d'une administration atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.
g. Comparaison basée sur les expositions lors d'une administration darunavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.
h. Étude menée avec ATRILPA (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF) co-administré avec HARVONI.
i. Étude menée avec COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil) co-administré avec HARVONI.
j. Étude menée avec ATRILPA co-administré avec SOVALDI® (sofosbuvir).
k. Monographie d'Aptivus.

Aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés suivants n'a été observé avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil : abacavir, didanosine (comprimés tamponnés), emtricitabine, entécavir et lamivudine.

Tableau 11 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques pour le médicament co-administré en présence de ténofovir

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	N	Variation en % des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré[a] (IC 90%) C_{max}	ASC	C_{min}
Abacavir	300 une fois	8	↑ 12 (↓ 1 à ↑ 26)	⇔	Sans objet
Atazanavir[b]	400 1 fois/jour x 14 jours	34	↓ 28 (↓ 50 à ↑ 5)	↓ 25 (↓ 30 à ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 à ↓ 32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/Ritonavir 300/100 1 fois/jour x 42 jours	10	↓ 21 (↓ 27 à ↓ 14)	↓ 25[c] (↓ 42 à ↓ 3)	↓ 23[c] (↓ 46 à ↑ 10)
Darunavir[d]	Darunavir/Ritonavir 300/100 mg 1 fois/jour	12	↑ 16 (↓ 6 à ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 à ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 à ↑ 69)
Didanosine[e]	250 une fois, simultanément avec du TDF et un repas léger[f]	33	↓ 20[g] (↓ 32 à ↓ 7)	⇔[g]	s/o
Emtricitabine	200 1 fois/jour x 7 jours	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 à ↑ 29)
Indinavir	800 3 fois/jour x 7 jours	12	↓ 11 (↓ 30 à ↑ 12)	⇔	⇔
Entécavir	1 fois/jour x 10 jours	28	⇔	↑ 13 (↑ 11 to ↑ 15)	⇔
Lamivudine	150 2 fois/jour x 7 jours	15	↓ 24 (↓ 34 à ↓ 12)	⇔	⇔
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 2 fois/jour x 14 jours	24	⇔	⇔	⇔
Saquinavir	Saquinavir/ Ritonavir 1000/100 2 fois/jour x 14 jours	32	↑ 22 (↑ 6 à↑41)	↑ 29[h] (↑ 12 à ↑ 48)	↑ 47[h] (↑ 23 à ↑ 76)
Ritonavir			⇔	⇔	↑ 23 (↑ 3 to ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg 2 fois/jour x 7 jours	21	⇔	⇔	⇔
Tipranavir[i]	Tipranavir/ Ritonavir 500/100 2 fois/j	22	↓ 17 (↓ 26 à ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 à ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 à ↓ 10)
	Tipranavir/ Ritonavir 750/200 2 fois/j (23 doses)	20	↓ 11 (↓ 16 à ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 à ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 à 0)

a. Augmentation =↑; Diminution = ↓; Pas d'effet = ⇔; S/O = Sans objet
b. Monographie de Reyataz
c. IChez les sujets porteurs du VIH, l'adjonction de fumarate de ténofovir disoproxil à atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg a donné lieu à des valeurs ASC et C_{min} pour l'atazanavir qui étaient 2,3 et 4 fois supérieures aux valeurs observées pour l'atazanavir 400 mg en monothérapie.
d Monographie de Prezista.
e Monographie de Videx EC. Les sujets ont reçu des gélules gastrorésistantes de didanosine.
f. 373 kcal, 8,2 g de lipides.
g. Comparé à 400 mg de didanosine (gastro-résistante) administrée seule à jeun.
h. Les augmentations de l'ASC et de la C_{min} ne devraient pas avoir de répercussions sur le plan clinique ; ainsi aucun ajustement de la posologie n'est requis en cas d'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de saquinavir potentialisé par le ritonavir.
i. Monographie d'Aptivus.

L'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine entraîne des modifications de la pharmacocinétique de la didanosine susceptibles d'avoir des répercussions cliniques. L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine augmente significativement la C_{max} et l'ASC de la didanosine. Lorsque des gélules gastro-résistantes de 250 mg de didanosine ont été administrées avec du fumarate de ténofovir disoproxil, les expositions systémiques à la didanosine ont été comparables à celles observées avec des gélules gastro-résistantes de 400 mg administrées à jeun en monothérapie. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Voir *Interactions médicamenteuses (7.1)* concernant l'utilisation concomitante de la didanosine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action

Emtricitabine : l'emtricitabine, un analogue nucléosidique de synthèse de la cytidine, est phosphorylée par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en entrant en compétition avec le substrat naturel, la désoxycytidine 5'-triphosphate, et en étant incorporée dans l'ADN viral en formation, entraînant la fin de l'élongation de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un inhibiteur faible des ADN polymérases mammifères α, β, ε et de l'ADN polymérase mitochondriale γ.

Fumarate de ténofovir disoproxil : le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue nucléosidique phosphonate diester acyclique de l'adénosine monophosphate. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour être converti en ténofovir, lequel subit ensuite des phosphorylations par des enzymes cellulaires pour former le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en entrant en compétition avec le substrat naturel, la désoxyadénosine 5'-triphosphate et, après incorporation à l'ADN, par terminaison de l'élongation de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un inhibiteur faible des ADN polymérases mammifères α, β, et de l'ADN polymérase mitochondriale γ.

Activité antivirale

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : aucun antagonisme n'a été observé dans les études d'association évaluant l'activité antivirale en culture cellulaire de l'emtricitabine associée au ténofovir.

Emtricitabine : l'activité antivirale en culture cellulaire de l'emtricitabine sur les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée dans des lignées cellulaires lymphoblastiques, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et dans les cellules mononucléées du sang circulant. Les valeurs de la CI_{50} (concentration inhibitrice 50 %) de l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 µM et 0,64 µM (0,0003 à 0,158 mcg/ml). Dans les études portant sur des traitements associant l'emtricitabine à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, stavudine, zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz, névirapine) et des inhibiteurs de protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), aucun antagonisme n'a été observé. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire sur les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de la CI_{50} comprises entre 0,007 µM et 0,075 µM) et une activité spécifique de souche sur le VIH-2 (valeurs de la CI_{50} comprises entre 0,007 µM et 1,5 µM).

Fumarate de ténofovir disoproxil : l'activité antivirale du ténofovir sur les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée dans des lignées cellulaires lymphoblastiques, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes du sang circulant. Les valeurs de la CI_{50} étaient comprises entre 0,04 µM et 8,5 µM pour le ténofovir. Dans les études portant sur des traitements associant le ténofovir à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz, névirapine) et des inhibiteurs de protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), aucun antagonisme n'a été observé. Le ténofovir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire sur les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de la CI_{50} comprises entre 0,5 µM et 2,2 µM) et montré une activité spécifique de la souche sur le VIH-2 (valeurs de la CI_{50} comprises entre 1,6 µM et 5,5 µM).

Activité prophylactique chez un modèle primate non humain de transmission du VIH

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : l'activité prophylactique de la prise orale journalière d'emtricitabine (FTC) et de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) en association a été évaluée dans une étude contrôlée portant sur des macaques recevant une inoculation hebdomadaire du virus chimérique SIV/VIH-1 (SVIH) sur la surface rectale pendant 14 semaines. Sur les 18 animaux témoins, 17 ont été infectés après une période médiane de 2 semaines. En revanche, 4 des 6 animaux traités chaque jour par administration orale de FTC et TDF n'ont pas développé d'infection et les deux infections qui se sont produites ont été significativement retardées jusqu'aux semaines 9 et 12 et ont présenté une virémie réduite. Un variant résistant au FTC exprimant la mutation M184I est apparu chez un des deux macaques après 3 semaines d'exposition combinée.

Résistance

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : des isolats du VIH-1 ayant une sensibilité réduite à l'association d'emtricitabine et de ténofovir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les analyses génotypiques de ces isolats ont mis en évidence les substitutions d'acide aminé M184V/I et/ou K65R de la transcriptase inverse (TI) virale. En outre, une substitution de K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir et se traduit par une sensibilité réduite au ténofovir.

Lors d'une étude clinique menée chez des patients vierges de traitement *[Étude 934, voir Études cliniques (14.1)]*, une analyse de la résistance a été effectuée sur des isolats du VIH-1 provenant de tous les patients en échec virologique confirmé, avec une charge virale supérieure à 400 copies d'ARN du VIH-1/ml à 144 semaines ou ayant arrêté prématurément le traitement. L'émergence des substitutions associées à la résistance à l'éfavirenz était plus fréquente et comparable entre les bras de traitement. La substitution d'acide aminé M184V, associée à la résistance à l'emtricitabine et à la lamivudine, a été observée chez 2/19 des isolats de patient analysés dans le groupe emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil et chez 10/29 des isolats de patient analysés dans le groupe zidovudine/lamivudine. Tout au long des 144 semaines de l'étude 934, aucun patient n'a présenté de substitution K65R ou K70E détectable dans le VIH-1, au cours d'analyses génotypiques standard.

Emtricitabine : des isolats du VIH-1 résistants à l'emtricitabine ont été sélectionnés en culture cellulaire et *in vivo*. L'analyse génotypique de ces isolats a montré que la sensibilité réduite à l'emtricitabine était associée à une substitution du gène de la TI au niveau du codon 184 dans le VIH-1, entraînant la substitution de l'acide aminé méthionine par la valine ou l'isoleucine (M184V/I).

Fumarate de ténofovir disoproxil : des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite au ténofovir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Ces virus ont exprimé une substitution K65R de la transcriptase inverse et ont présenté une sensibilité au ténofovir réduite de 2 à 4 fois.

Chez les sujets vierges de tout traitement, les isolats provenant de 8 sujets analysés sur 47 (17 %) ont développé la substitution K65R dans le bras fumarate de ténofovir disoproxil pendant les 144 semaines ; 7 se sont produits dans les premières 48 semaines du traitement et 1 à la semaine 96. Chez les patients ayant été traités, 14 isolats sur 304 (5 %) provenant de sujets en échec de traitement de fumarate de ténofovir disoproxil jusqu'à la semaine 96 ont présenté une sensibilité au ténofovir réduite de plus 1,4 fois (médiane de 2,7). L'analyse génotypique des isolats résistants a montré une substitution de l'acide aminé K65R dans la TI du VIH-1.

Étude iPrEx : lors d'une étude clinique portant sur des sujets séronégatifs vis-à-vis du VIH-1 *[Étude iPrEx, voir Études cliniques (14.2)]*, aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir n'a été détectée au moment de la séroconversion parmi 48 sujets dans le groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil et 83 sujets dans le groupe placebo infectés par le VIH-1 au cours de l'étude. Dix sujets se sont avérés infectés par le VIH-1 au moment de leur recrutement. Les substitutions M184V/I associées à la résistance à l'emtricitabine ont été observées chez 3 des 10 sujets (2 sur 2 dans le groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil et 1 sur 8 dans le groupe placebo). Un des deux sujets du groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil hébergeait un virus de type sauvage lors du recrutement a développé la substitution M184V 4 semaines après l'inclusion. L'autre sujet présentait une résistance indéterminée lors de son recrutement mais la substitution M184I a été détectée 4 semaines après l'inclusion.

Étude Partenaires PrEP : lors d'une étude clinique portant sur des sujets séronégatifs vis-à-vis du VIH-1 *[Étude Partenaires PrEP, voir Études cliniques (14.3)]*, aucun variant exprimant une substitution d'acides aminés associée à une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir n'a été détecté au moment de la séroconversion parmi 12 sujets du groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, 15 sujets du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et 51 sujets du groupe placebo. Quatorze sujets se sont avérés infectés par le VIH-1au moment de leur recrutement (3 dans le groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, 5 dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, et 6 dans le groupe placebo). Un des trois sujets dans le groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil qui était infecté par un virus de type sauvage lors du recrutement a développé un virus exprimant la mutation M184V à la semaine 12. Deux des cinq sujets dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil étaient infectés par des virus résistants au ténofovir au moment de la séroconversion ; l'un des sujets infecté par un virus de type sauvage au moment du recrutement a développé une substitution K65R à la semaine 16, tandis que le deuxième sujet était infecté par un virus exprimant la combinaison des substitutions D67N et K70R après la séroconversion à la semaine 60, bien que le virus initial n'ait pas été génotypé. On ne peut établir clairement si la résistance a émergé ou si elle a été transmise. À la suite du recrutement, 4 sujets (2 dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil, 1 dans le groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, et 1 dans le groupe placebo) étaient infectés par un virus exprimant les substitutions K103N ou V106A, ce qui confère un niveau élevé de résistance aux INNTI, mais n'ont pas été associées au ténofovir ni à l'emtricitabine et étaient peut-être présentes dans le virus à l'origine de l'infection.

Résistance croisée

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil: une résistance croisée entre certains inhibiteurs de la transcriptase inverse (INNTI) a été identifiée. Les substitutions M184V/I et/ou K65R sélectionnées en culture cellulaire lors de l'association de l'emtricitabine et du ténofovir ont également été observées chez certains isolats du VIH-1 provenant de patients en échec de traitement avec le ténofovir + lamivudine ou emtricitabine + abacavir ou didanosine. Par conséquent, une résistance croisée entre ces médicaments peut apparaître chez les patients dont le virus est porteur d'au moins une de ces substitutions d'acides aminés.

Emtricitabine : des isolats résistants à l'emtricitabine (M184V/I) présentaient une résistance croisée à la lamivudine et à la zalcitabine mais restaient sensibles, en culture cellulaire, à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir, à la zidovudine et aux INNTI (délavirdine, éfavirenz et névirapine). Des isolats du VIH-1 porteurs de la substitution K65R, sélectionnés *in vivo* par l'abacavir, la didanosine et le ténofovir, ont présenté une sensibilité réduite à l'inhibition par l'emtricitabine. Les virus porteurs de substitutions conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E) ou à la didanosine (L74V) restaient sensibles à l'emtricitabine. Le VIH-1 comprenant la substitution K103N associée à la résistance aux INNTI était sensible à l'emtricitabine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : les substitutions K65R et K70E sélectionnées par le ténofovir sont également sélectionnées chez certains patients infectés par le VIH-1 et traités par l'abacavir ou la didanosine. Les isolats de VIH-1 porteurs des substitution K65R et K70E montrent également une sensibilité réduite à l'emtricitabine et à la lamivudine. Par conséquent, une résistance croisée entre ces INNTI peut apparaître chez les patients dont le virus est porteur des substitutions K65R ou K70E. Des isolats du VIH-1 provenant de sujets (N = 20) dont le VIH-1 a exprimé en moyenne 3 substitutions de la transcriptase inverse associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N), ont montré une sensibilité au ténofovir réduite de 3,1 fois. Les patients dont le virus exprimait la substitution L74V sans substitutions associées à la résistance à la zidovudine (N = 8) ont présenté une réponse diminuée au fumarate de ténofovir disoproxil. Peu de données sont disponibles chez les patients dont le virus exprimait une substitution Y115F (N = 3), une substitution Q151M (N = 2) ou une insertion T69 (N = 4) ; tous présentaient une diminution de la réponse.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité

Emtricitabine : lors d'études de cancérogenèse à long terme de l'emtricitabine par voie orale, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses pouvant atteindre 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition systémique chez l'homme à la dose thérapeutique de 200 mg/kg/jour) ou chez les rats à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition systémique chez l'homme à la dose thérapeutique). Le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames), les tests sur le lymphome et sur le micronoyau chez la souris n'ont mis en évidence aucune génotoxicité de l'emtricitabine.

L'emtricitabine n'a pas affecté la fertilité des rats mâles ni celle des souris mâles et femelles à des expositions (ASC) respectivement 140 fois et 60 fois supérieures à celle observée chez l'homme à la dose recommandée de 200 mg par jour. La fertilité était normale chez la progéniture de souris exposées quotidiennement depuis avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 60 fois plus élevées que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

Fumarate de ténofovir disoproxil : des études de cancérogenèse à long terme par voie orale ont été réalisées sur des rats et des souris qui recevaient du fumarate de ténofovir disoproxil à des expositions environ 16 fois (souris) et 5 fois (rats) supérieures à celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique pour l'infection par le VIH-1. À la forte dose chez les souris femelles, il a été constaté une augmentation des adénomes hépatiques à des expositions correspondant à 16 fois celle observée chez l'homme. Chez les rats, aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence à des expositions allant jusqu'à 5 fois celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique.

Le fumarate de ténofovir disoproxil a été mutagène lors du test *in vitro* sur le lymphome de souris, tandis que le test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames) a donné des résultats négatifs. Le test sur le micronoyau de souris *in vivo* a donné des résultats négatifsa avec le fumarate de ténofovir disoproxil administré à des souris mâles.

Aucun effet sur la fertilité, les performances d'accouplement ni sur le développement embryonnaire précoce n'a été mis en évidence lors de l'administration du fumarate de ténofovir disoproxil à des rats mâles à une dose équivalant à 10 fois la dose humaine rapportée à la surface corporelle pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rates pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au 7e jour de gestation. Cependant, une altération du cycle œstral a été observée chez les rates.

13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale

Le ténofovir et le fumarate de ténofovir disoproxil, administrés à des rats, des chiens et des singes dans le cadre d'études de toxicologie, à des expositions (déterminées par les ASC) supérieures ou égales à 6 fois celles observées chez l'homme, ont provoqué une toxicité osseuse. Chez les singes, la toxicité osseuse diagnostiquée était une ostéomalacie. L'ostéomalacie observée chez les singes a semblé réversible avec la diminution de la dose ou l'arrêt du ténofovir. Chez les rats et les chiens, la toxicité osseuse s'est manifestée par une diminution de la densité minérale osseuse. Le ou les mécanismes sous-jacents de la toxicité osseuse ne sont pas connus.

Des signes de toxicité rénale ont été observés dans les 4 espèces animales. Des élévations de la créatininémie, de l'azote uréique sérique, de la glycosurie, de la protéinurie, de la phosphaturie et/ou de la calciurie et des diminutions des phosphates sériques ont été observées à différents degrés chez ces animaux. Ces toxicités ont été mises en évidence à des expositions (déterminées par les ASC) 2 à 20 fois plus élevées que celles observées chez l'homme. Le lien entre les anomalies rénales, en particulier la phosphaturie, et la toxicité osseuse n'est pas connu.

Des signes de toxicité rénale ont été observés dans les 4 espèces animales. Des élévations de la créatininémie, de l'azote uréique sérique, de la glycosurie, de la protéinurie, de la phosphaturie et/ou de la calciurie et des diminutions des phosphates sériques ont été observées à différents degrés chez ces animaux. Ces toxicités ont été mises en évidence à des expositions (déterminées par les ASC) 2 à 20 fois plus élevées que celles observées chez l'homme. Le lien entre les anomalies rénales, en particulier la phosphaturie, et la toxicité osseuse n'est pas connu.

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'Étude clinique 934 permet d'étayer l'utilisation d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le traitement des patients infectés par le VIH-1. Les données complémentaires étayant l'utilisation d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil proviennent de l'Étude clinique 903 dans laquelle la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil étaient utilisés en association chez des patients adultes vierges de tout traitement, et de l'Étude clinique 303 où l'emtricitabine et la lamivudine ont démontré des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance comparables dans le cadre de polythérapies. Pour toute autre information sur ces études, consulter les monographies du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine. L'étude iPrEx et l'étude Partenaires PrEP étayent l'utilisation de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil pour contribuer à réduire le risque d'acquisition du VIH-1.

14.1 Étude 934

L'étude 934 est une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée contre traitement actif ayant comparé le traitement par emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil administré en association avec l'éfavirenz à une combinaison à dose fixe de zidovudine/lamivudine associée à l'éfavirenz chez 511 patients vierges de traitement antirétroviral. Les résultats de cette étude jusqu'à la semaine 144 sont décrits. Entre les semaines 96 et 144 de l'étude, les patients ont reçu une combinaison à dose fixe d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil associée à l'éfavirenz à la place du traitement par emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil associé à l'éfavirenz. L'âge moyen des patients était de 38 ans (de 18 à 80 ans), 86 % étaient des hommes, 59 % étaient caucasiens et 23 % étaient noirs. La numération lymphocytaire CD4+ moyenne à l'inclusion était de 245 cellules/mm³ (plage : 2 à 1 191) et la charge virale plasmatique médiane à l'inclusion était de 5,01 log_{10} copies d'ARN du VIH-1/ml (plage 3,56 à 6,54). Les patients ont été stratifiés en fonction de leur numération lymphocytaire CD4+ à l'inclusion (< ou ≥ 200 cellules/mm³) ; 41 % présentaient une numération CD4+ < 200 cellules/mm³ et 51 % des patients présentaient une charge virale > 100 000 copies d'ARN du VIH-1/ml. Le Tableau 12 présente l'issue des traitements à 48 et à 144 semaines chez les patients qui ne présentaient pas de résistance à l'éfavirenz à l'inclusion.

Tableau12. Issue du traitement randomisé à 48 semaines et à 144 semaines (étude 934)

Résultats	À la semaine 48 FTC + TDF + EFV (N=244)	À la semaine 48 AZT/3TC + EFV (N=243)	À la semaine 144 FTC + TDF + EFV (N=227)[a]	À la semaine 144 AZT/3TC + EFV (N=229)[a]
Répondeur[b]	84%	73%	71%	58%
Échec virologique[c]	2%	4%	3%	6%
Rebond	1%	3%	2%	5%
Pas de suppression	0%	0%	0%	0%
Changement de traitement antirétroviral	1%	1%	1%	1%
Décès	<1%	1%	1%	1%
Arrêt du traitement suite à un événement indésirable	4%	9%	5%	12%
Arrêt du traitement pour d'autres raisons[d]	10%	14%	20%	22%

a. Les patients répondeurs à 48 semaines ou 96 semaines (charge virale < 400 copies d'ARN du VIH-1/ml) mai n'ayant pas accepté de rester dans l'étude après la semaine 48 ou 96 ont été exclus de l'analyse.
b. Patients ayant atteint et maintenu jusqu'aux semaines 48 et 144 une charge virale confirmée < 400 copies d'ARN du VIH-1/ml.
c. Inclut le rebond confirmé de la charge virale et la non-obtention d'une charge virale confirmée < 400 copies/ml jusqu'à la Semaine 48 et la Semaine 144.
d. Inclut les perdus de vue, les patients sortis d'étude, les cas de non-observance, les déviations du protocole et d'autres raisons.

À 48 semaines, 84 % et 73 % respectivement des patients des groupes emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil et zidovudine/lamivudine avaient atteint et maintenu une charge virale < 400 copies d'ARN du VIH-1/ml (71 % et 58 % à 144 semaines). La différence de proportion de patients ayant atteint et maintenu une charge virale < 400 copies d'ARN du VIH-1/ml jusqu'à la semaine 48 est essentiellement due au nombre plus élevé d'arrêts du traitement pour événements indésirables et autres raisons dans le groupe zidovudine/lamivudine dans cette étude en ouvert. En outre, 80 % et 70 % des patients respectivement des groupes emtricitabine + TDF et zidovudine/lamivudine, avaient atteint et maintenu une charge virale < 50 copies d'ARN du VIH-1/ml à 48 semaines (64 % et 56 % à 144 semaines). L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ par rapport à sa valeur à l'inclusion était de 190 cellules/mm3 dans le groupe emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil et de 158 cellules/mm³ dans le groupe zidovudine/lamivudine à 48 semaines (312 et 271 cellules/mm³ à 144 semaines).

À 48 semaines, 7 patients du groupe emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil et 5 patients du groupe zidovudine/lamivudine avaient présenté un nouvel événement de type C selon la classification CDC (10 et 6 patients à 144 semaines).

14.2 Étude iPrEx

L'essai iPrEx est une étude multinationale, randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo, évaluant l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil chez 2499 hommes séronégatifs vis-à-vis du VIH ou femmes transgenres qui ont des rapports sexuels avec des hommes et démontrant un comportement à haut risque d'infection par le VIH-1. Les signes indiquant un comportement à haut risque incluaient l'un ou l'autre des faits décrits ci-dessous et signalés comme ayant eu lieu dans les six mois précédant la sélection dans l'étude : absence d'utilisation de préservatifs pendant la pratique du coït anal avec un partenaire séropositif vis-à-vis du VIH-1 ou avec un partenaire dont l'état sérologique n'est pas connu ; pratique du coït anal avec plus de 3 partenaires sexuels ; pratique du coït anal en échange d'argent, de cadeaux, d'un abri ou de drogue ; rapports sexuels avec un partenaire masculin alors qu'une infection sexuellement transmissible était diagnostiquée ; utilisation irrégulière de préservatifs avec un partenaire connu pour être séropositif vis-à-vis du VIH-1.

Tous les mois, tous les sujets ont passé un test de dépistage du VIH-1, ont fait l'objet d'une évaluation de l'observance, d'une évaluation de leur comportement sexuel et d'évaluations de tolérance. Parmi les 2499 sujets sélectionnés, 1251 ont reçu l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et 1248 ont reçu le placebo. L'âge moyen des patients était de 27 ans ; 5 % étaient asiatiques, 9 % étaient noirs, 18 % étaient caucasiens et 72 % étaient hispaniques/latino-américains.

Les sujets ont été suivis pour 4 237 personnes-années. L'indicateur des résultats principal pour l'étude était l'incidence de la séroconversion vis-à-vis du VIH documentée. À la fin du traitement, l'émergence de la séroconversion vis-à-vis du VIH-1 a été observée chez 131 sujets parmi lesquels 48 appartenaient au groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et 83 au groupe placebo, indiquant une réduction du risque de 42 % (IC 95 % : 18 à 60 %). La réduction de risque s'est révélée plus importante (53 % ; IC 95 % : 34 à 72 %) chez les sujets qui ont signalé, lors de la sélection, avoir eu au préalable des rapports anaux non protégés (URAI, en anglais) (732 et 753 sujets respectivement ont signalé avoir eu des rapports anaux non protégés au cours des 12 semaines avant la sélection dans les groupes emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et placebo. Lors d'une étude cas/témoins a posteriori des concentrations intracellulaires et plasmatiques des médicaments chez environ 10 % des sujets de l'étude, la réduction de risque semblait la plus importante chez les sujets dont le ténofovir intracellulaire était détectable. L'efficacité a par conséquent été fortement corrélée à l'observance.

14.3 Étude Partenaires PrEP

L'étude Partenaires PrEP est une étude randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo, à 3 bras, menée auprès de 4758 couples hétérosexuels sérodiscordants au Kenya et en Ouganda afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du fumarate de ténofovir disoproxil (N=1589) et de FTC/TDF (N=1583) par rapport à un placebo (comparaison parallèle) (N=1586), aux fins de prévention de l'acquisition du VIH-1 par le partenaire non infecté.

Tous les mois, tous les sujets ont passé un test de dépistage du VIH-1, ont fait l'objet d'une évaluation de l'observance, d'une évaluation de leur comportement sexuel et d'évaluations de tolérance. Les femmes ont également subi des tests de grossesse mensuels. Les femmes qui sont tombées enceintes au cours de l'étude ont dû interrompre la prise du médicament étudié pour la durée de la grossesse et lors de l'allaitement. Les sujets partenaires non infectés étaient majoritairement masculins (de 61 à 64 % dans les groupes du médicament étudié) pour un âge moyen de 33 à 34 ans.

Après un suivi de 7827 personnes-années, 82 séroconversions VIH-1 ont été rapportées avec un taux global de séroincidence observé de 1,05 pour 100 personnes-années. Parmi les 82 séroconversions, 13 et 52 se sont produites chez des partenaires randomisés dans les groupes emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et placebo, respectivement. Deux des 13 séroconversions dans le groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et 3 des 52 séroconversions du groupe placebo se sont produites chez des femmes au cours de l'interruption du traitement pour cause de grossesse. La réduction du risque pour le groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe placebo était de 75 % (IC 95 % : 55 à 87 %). Lors d'une étude cas/témoins a posteriori des concentrations plasmatiques des médicaments chez environ 10 % des sujets de l'étude, la réduction de risque semblait la plus importante chez les sujets dont le ténofovir plasmatique était détectable. L'efficacité a par conséquent été fortement corrélée à l'observance.

16 PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION

Les comprimés pelliculés bleus, de forme oblongue, contiennent 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil), portent la lettre « H » gravée sur une face et le nombre « 124 » sur l'autre. Ils sont présentés dans des flacons [contenant un dessicant (sachet de gel de silice) munis d'une fermeture de sécurité enfant] contenant :

- 30 comprimés (NDC 68554-3060-0).
  Conserver en dessous de 30°C.
- Maintenir le flacon bien fermé.
- Dispenser uniquement dans le flacon d'origine.
- Ne pas utiliser si la bague de sécurité présente sur l'ouverture du flacon est endommagée ou manquante.

17 INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSEIL DES PATIENTS

Dans le cadre de leur mission de conseil auprès des patients, les professionnels de santé doivent passer en revue la notice du médicament emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil avec chaque personne non infectée prenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil dans le but de réduire le risque d'acquisition du VIH.

Conseillez au patient de lire la notice approuvée par la FDA (Notice).

Informations importantes pour tous les patients et les personnes non infectées

Informez les patients et les personnes non infectées que :

- Les effets à long terme d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas connus.
- Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est destiné uniquement à une prise par voie orale.
- Les patients et les personnes non infectées ne doivent pas arrêter de prendre emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil sans en avoir informé au préalable leur médecin.
- Les patients et les personnes non infectées doivent être suivis par un médecin pendant le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.
- Il est important de prendre emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à un horaire régulier pour ne pas oublier de prises.
- Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose, y compris des cas fatals, ont été rapportés. Le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être suspendu en cas d'apparition de symptômes cliniques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité importante (notamment nausées, vomissements, maux d'estomac inhabituels ou inattendus et faiblesse) *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.
- Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite ont été décrits chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VIH-1 qui ont arrêté le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Avant d'instaurer un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, tous les patients et les personnes non infectées doivent se soumettre à un test de dépistage du VHB. Tous les patients infectés par le VHB doivent faire l'objet d'un suivi médical étroit pendant plusieurs mois après l'arrêt d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour surveiller les exacerbations de l'hépatite *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.
- Une insuffisance rénale, y compris des cas de défaillance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi, a été rapportée en association avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil. L'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique (tel qu'un AINS à forte dose ou une association de plusieurs AINS) et d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*. Il peut être nécessaire d'ajuster l'intervalle posologique d'emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients porteurs du VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale. L'association emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil indiquée pour une prophylaxie pré-exposition ne doit pas être utilisée chez des personnes non porteuses du VIH-1 dont la clairance de la créatinine est inférieure 60 ml/min. Si une baisse de la clairance de la créatinine estimée est observée chez des patients non infectés prenant de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une PrEP, il convient d'en réévaluer les causes possibles ainsi que les risques et bénéfices potentiels d'une administration prolongée *[voir Posologie et administration (2.4)]*.
- Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec ATRIPLA, COMPLERA, emtricitabine, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD ou du fumarate de ténofovir disoproxil, ou avec des médicaments qui contiennent de la lamivudine tels que Combivir (lamivudine/zidovudine), Dutrebis (lamivudine/ raltegravir), Epivir ou Epivir-HBV (lamivudine), Epzicom (abacavir sulfate/ lamivudine), Triumeq (abacavir sulfate/dolutegravir/lamivudine), ou Trizivir (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine) *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.
- Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré avec HEPSERA *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.
- Des diminutions de la densité minérale osseuse ont été observées avec l'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Une surveillance de la densité minérale osseuse doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents de fracture osseuse pathologique ou à risque d'ostéopénie *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.5)]*.
- Les patients et les personnes non infectées doivent être informés qu'ils doivent éviter toute action susceptible de propager l'infection par le VIH-1 ou le VHB à d'autres personnes :
  - Ne partagez pas les aiguilles et autres instruments servant aux injections.
  - Ne partagez pas vos objets personnels susceptibles d'être souillés par du sang ou des liquides organiques, tels que les brosses à dents ou les lames de rasoir.
  - N'ayez aucune relation sexuelle de quelque nature que ce soit non protégée. Ayez toujours des relations sexuelles toujours protégées par l'utilisation d'un préservatif en latex ou en polyuréthane pour diminuer le risque de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.
  - Les patientes et les personnes non infectées ne doivent pas allaiter car les substances actives présentes dans les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil peuvent passer dans le lait maternel et ainsi être transmises au bébé et on ignore si elles peuvent être nocives pour le bébé. Les femmes séropositives vis-à-vis du VIH ne doivent pas allaiter en raison du risque de transmission du virus VIH-1 au bébé.

Traitement de l'infection par le VIH-1

Lorsque l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est utilisée dans le cadre d'un traitement de l'infection par le VIH, les patients doivent recevoir les informations suivantes :

- Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne guérit pas l'infection par le VIH-1 et les patients peuvent continuer à présenter des affections associées à l'infection par le VIH-1, telles que les infections opportunistes.
- Il est important de prendre emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil avec le traitement associé à un horaire régulier pour ne pas oublier de prises.
- Il convient de rechercher le virus de l'hépatite B (VHB) avant d'instaurer le traitement et d'effectuer un suivi après l'arrêt d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

Prophylaxie pré-exposition

Dans le cas d'une administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil dans le but de réduire le risque d'acquisition du VIH-1, les personnes non infectées doivent avoir conscience de l'importance des éléments suivants :

- Avoir la confirmation qu'ils sont séronégatifs vis-à-vis du VIH avant de commencer à prendre emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil dans le but de réduire le risque d'acquisition du VIH-1.
- Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être prescrit uniquement dans le cadre d'une stratégie de prévention globale incluant d'autres mesures de prévention. Dans les études cliniques, emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil a protégé seulement certains sujets de la contamination par le VIH-1.
- Utiliser systématiquement et correctement un préservatif pour diminuer le risque de contact sexuel avec les liquides organiques tels que le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.
- Connaître son propre état sérologique vis-à-vis du VIH et celui de son/ses partenaire(s).
- Effectuer régulièrement des tests de dépistage du VIH-1 (au moins tous les 3 mois) et demander au(x) partenaire(s) de procéder de même.
- Des substitutions conférant une résistance vis-à-vis du VIH-1 peuvent apparaître chez les personnes dont l'infection par le VIH-1 n'est pas détectée et qui prennent uniquement emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, car ce produit seul neconstitue pas un schéma thérapeutique complet pour le traitement du VIH-1*[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.
- Signaler immédiatement à son médecin tout symptôme d'une infection à VIH-1 aiguë (syndrome grippal).
- Signes et symptômes d'une infection aiguë : fièvre, maux de tête, fatigue, arthralgie, vomissements, myalgie, diarrhée, pharyngite, éruption cutanée, sueurs nocturnes et adénopathie (cervicale et inguinale).
- Effectuer des tests de dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles, comme la syphilis ou la gonorrhée, qui peuvent favoriser la transmission du VIH-1.
- S'informer sur les comportements sexuels à risque et obtenir de l'aide pour mieux réduire ce risque.
- Prendre emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à un horaire régulier et observer scrupuleusement les horaires de prise recommandés pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1. Les personnes non infectées qui oublient occasionnellement de prendre le traitement courent un risque d'acquisition du VIH-1 plus grand que celles qui n'oublient jamais de prendre le traitement. *[Voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.
- Les femmes enceintes doivent être informées des risques et bénéfices apportés par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 pendant leur grossesse.
- Encourager l'utilisation du formulaire de consentement d'instauration du traitement emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH-1 transmise par voie sexuelle.

Toutes les marques citées sont des marques déposées de leurs détenteurs respectifs et non des marques déposées de Hetero Labs Limited.

Date de publication: 20-09-12 (Botswana); 06-01-14 (Zambia); 03-10-13 (Namibia); 14-08-2013 (Zimbabwe)

Fabricant :
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA. 2040755

Révision : Mai 2016

Notice

Emtricitabine/Fumarate de Ténofovir Disoproxil Comprimés

(ème-tri-si-ta-bine/fu-ma-ra-te de té-no-fo-vir di-zo-pro-ksil)

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
2037959

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS.

EMTRICITABINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2004 **POM Schedule: S2 PP**

WARNING: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS, POST-TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B, and RISK OF DRUG RESISTANCE WITH USE OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLET FOR PrEP IN UNDIAGNOSED HIV-1 INFECTION

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including tenofovir disoproxil fumarate, a component of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet. (5.1)**
- **Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is not approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients coinfected with HIV-1 and HBV who have discontinued emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Therefore, hepatic function should be monitored closely in HBV-infected patients who discontinue emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted. (5.2)**
- **Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets used for a PrEP indication must only be prescribed to individuals confirmed to be HIV-negative immediately prior to initial use and periodically during use. Drug-resistant HIV-1 variants have been identified with the use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for a PrEP indication following undetected acute HIV-1 infection. Do not initiate emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for a PrEP indication if signs or symptoms of acute HIV infection are present unless negative infection status is confirmed. (5.9)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage	
Treatment of HIV-1 infection (1.1)	03/2016
Dosage and Administration (2.2)	03/2016
Warnings and Precautions	
Coadministration with Other Products (5.4)	03/2016

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is a combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, both nucleoside analog HIV-1 reverse transcriptase inhibitors.

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 17 kg. (1)

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Treatment of HIV-1 Infection (2.1)

- Recommended dose in adults and pediatric patients weighing greater than or equal to 35 kg: One emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet (containing 200 mg/300 mg of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) once daily taken orally with or without food. (2.1)
- Recommended dose in pediatric patients weighing greater than or equal to 17 kg and able to swallow a whole tablet: one emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate low strength tablet (100 mg/150 mg, 133 mg/200 mg, or 167 mg/250 mg based on body weight) once daily taken orally with or without food. (2.2)
- Recommended dose in renally impaired HIV-1 infected adult patients: Creatinine clearance 30 to 49 mL/min: 1 tablet every 48 hours. (2.4) CrCl below 30 mL/min or hemodialysis: Do not use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. (2.4)

Pre-exposure Prophylaxis (2.3)

- Recommended dose in HIV-1 uninfected adults: One tablet (containing 200 mg/300 mg of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) once daily taken orally with or without food. (2.3)

...

- HIV-1 protease inhibitors: Coadministration decreases atazanavir concentrations and increases tenofovir concentrations. When coadministered with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, use atazanavir given with ritonavir. Coadministration of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with atazinavir and ritonavir, darunavir and ritonavir, or lopinavir/ritonavir increases tenofovir concentrations. Monitor for evidence of tenofovir toxicity. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Nursing mothers: Women infected with HIV-1 should be instructed not to breast feed. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 04/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNINGS: LACTIC ACIDOSIS/SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS, POST TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B, and RISK OF DRUG RESISTANCE WITH USE OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE FOR PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP) IN UNDIAGNOSED EARLY HIV-1 INFECTION

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Treatment of HIV-1 Infection
1.2 Pre-Exposure Prophylaxis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose for Treatment of HIV-1 Infection in Adults and Pediatric Patients Weighing 35 kg or More
2.2 Recommended Dose for Treatment of HIV-1 Infection in Pediatric Patients Weighing 17kg or More and Able to Swallow a Whole Tablet
2.3 Recommended Dose for Pre-exposure Prophylaxis
...
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Didanosine
7.2 HIV-1 Protease Inhibitors
7.3 Hepatitis C Antiviral Agents
7.4 Drugs Affecting Renal Function
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Patients with Impaired Renal Function
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Study 934
14.2 iPrEx Trial
14.3 Partners PrEP Trial
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

...

Use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to reduce the risk of acquiring HIV-1 only in individuals confirmed to be HIV-negative. HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking only emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate alone does not constitute a complete treatment regimen for HIV-1 treatment *[See Microbiology: Resistance (12.4)]*; therefore, care should be taken to minimize drug exposure in HIV-infected individuals.

- Many HIV-1 tests, such as rapid tests, detect anti-HIV antibodies and may not identify HIV-1 during the acute stage of infection. Prior to initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication, evaluate seronegative individuals for current or recent signs or symptoms consistent with acute viral infections (e.g., fever, fatigue, myalgia, skin rash, etc.) and ask about potential exposure events (e.g., unprotected, or condom broke during sex with an HIV-1 infected partner) that may have occurred within the last month.
- If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (<1 month) exposures are suspected, delay starting PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test approved by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection.
- While using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication, HIV-1 screening tests should be repeated at least every 3 months. If symptoms consistent with acute HIV-1 infection develop following a potential exposure event, PrEP should be discontinued until negative infection status is confirmed using a test approved by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1, including acute or primary HIV-1 infection.

Counsel uninfected individuals to strictly adhere to the recommended emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate dosing schedule. The effectiveness of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in reducing the risk of acquiring HIV-1 is strongly correlated with adherence as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials *[See Clinical Studies (14.2 and 14.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis *[See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Severe Acute Exacerbations of hepatitis B *[See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]*.
- New Onset or Worsening Renal Impairment *[See Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Bone Effects of Tenofovir DF *[See Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Immune Reconstitution Syndrome *[See Warnings and Precautions (5.7)]*.

...

Medication Guide
Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
(EM-trye-SYE-ta-been/ten-OF-oh-vir DYE-soe-PROX-il FUE-ma-rate)

...

Size : 440 x 900 mm
Book folding : 45 x 60 mm
Spec. : 40 GSM bible paper both side printing
Colour : Pantone Black C
Pharma Code : Front 2979 Back 2980
Note: Pharma code position and Orientation are tentative, will be change based on folding size

DONNÉES ESSENTIELLES DE LA MONOGRAPHIE

Ces données essentielles ne contiennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser EMTRICITABINE /FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS efficacement et en toute sécurité. Consulter la monographie complète pour EMTRICITABINE /FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS.
EMTRICITABINE/ FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL comprimés, pour voie orale

Approbation initiale aux États-Unis : 2004 **POM Schedule: S2 PP**

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE ACCOMPAGNÉE DE STÉATOSE, EXACERBATION POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B, et RISQUE DE PHARMACORÉSISTANCE LIÉ À L'UTILISATION D'EMTRICITABINE/ FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS POUR LA PrEP DANS LE CAS D'UNE INFECTION À VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉE

Voir l'encadré de mise en garde dans la monographie complète du produit.

- **Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. (5.1)**
- **Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB). Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite ont été décrits chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 qui ont interrompu le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Il convient donc de surveiller attentivement la fonction hépatique des patients porteurs du VHB qui arrêtent de prendre emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Le cas échéant, il peut être justifié d'instaurer un traitement de l'hépatite B. (5.2)**
- **L'administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, indiquée dans le cadre d'une PrEP, ne doit être prescrite qu'à des personnes confirmées séronégatives vis-à-vis du VIH juste avant la prise initiale et à intervalles réguliers pendant l'administration. Des variants du VIH-1 présentant une pharmacorésistance ont été identifiés lors de l'emploi d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition suite à une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Il ne faut pas prescrire emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH à moins que le statut infectieux négatif n'ait été confirmé. (5.9)**

---MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES---

Indications et utilisation	
Traitement de l'infection par le VIH-1 (1.1)	03/2016
Posologie et administration (2.2)	03/2016
Mises en garde et précautions d'emploi	
Administration concomitante d'autres médicaments (5.4)	03/2016

---INDICATIONS ET UTILISATION---

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est une association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil qui sont tous deux des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1.
Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg. (1)
Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est indiqué en association avec des rapports sexuels protégés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) afin de réduire le risque de transmission du VIH-1 lors d'un contact sexuel chez les adultes à haut risque. (1)

---POSOLOGIE ET ADMINISTRATION---

Traitement de l'infection par le VIH-1 (2.1)
- Posologie recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 35 kg : un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (contenant 200 mg/300 mg d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil) une fois par jour, par voie orale, pendant ou en dehors des repas. (2.1)
- Posologie recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier : un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (dosé à 100 mg/150 mg, 133 mg/ 200 mg ou 167 mg/250 mg selon le poids) une fois par jour, par voie orale, pendant ou en dehors des repas. (2.2)
- Posologie recommandée pour les patients adultes insuffisants rénaux et porteurs du VIH-1 : Clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min : 1 comprimé toutes les 48 heures. (2.4) CrCl inférieure à 30 ml/min ou hémodialyse : ne pas utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. (2.4)

Prophylaxie pré-exposition (2.3)
- Posologie recommandée pour les adultes non porteurs du VIH-1 : un comprimé (contenant 200 mg/300 mg d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) une fois par jour, par voie orale, pendant ou en dehors des repas. (2.3)

MONOGRAPHIE COMPLÈTE DU PRODUIT : CONTENU*
MISES EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE ACCOMPAGNÉE DE STÉATOSE, EXACERBATION AIGUË DE L'HÉPATITE B POST-TRAITEMENT, et RISQUE DE PHARMACORÉSISTANCE LIÉ À L'UTILISATION D'EMTRICITABINE/FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS POUR LA PrEP DANS LE CAS D'UNE INFECTION À VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉE
1 INDICATIONS ET UTILISATION
1.1 Traitement de l'infection par le VIH-1
1.2 Prophylaxie pré-exposition
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
2.1 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 35 kg
2.2 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier
2.3 Posologie recommandée pour la prophylaxie pré-exposition
2.4 Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale
3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
5.1 Acidose lactique/hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose
5.2 Infection par le VHB
5.3 Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale
5.4 Administration concomitante d'autres médicaments
5.5 Effets du fumarate de ténofovir disoproxil sur les os
5.6 Lipodystrophie
5.7 Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
5.8 Échec virologique précoce
5.9 Prise en charge complète pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1
6 EFFETS INDÉSIRABLES
6.1 Effets indésirables observés lors des études cliniques chez des sujets porteurs du VIH-1
6.2 Effets indésirables observés lors des études cliniques chez des sujets adultes non porteurs du VIH-1
6.3 Données de pharmacovigilance

MONOGRAPHIE COMPLÈTE DU PRODUIT

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE/HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE ACCOMPAGNÉE DE STÉATOSE, EXACERBATION AIGUË DE L'HÉPATITE B POST-TRAITEMENT, et RISQUE DE PHARMACORÉSISTANCE LIÉ À L'UTILISATION D'EMTRICITABINE/ FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS POUR LA PrEP DANS LE CAS D'UNE INFECTION À VIH-1 NON DIAGNOSTIQUÉE

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose, y compris des cas fatals, ont été décrits lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, dont le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, en association à d'autres antirétroviraux *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)].*

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'efficacité et la tolérance d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH-1. Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite ont été décrits chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 qui ont interrompu le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés. Une surveillance étroite de la fonction hépatique s'impose et doit comporter un suivi clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois chez les patients infectés par le VHB qui interrompent leur traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement de l'hépatite B peut se justifier *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)].*

L'administration d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, indiquée dans le cadre d'une PrEP, ne doit être prescrite qu'à des personnes confirmées séronégatives vis-à-vis du VIH juste avant la prise initiale et à intervalles réguliers (au moins tous les 3 mois) pendant l'administration. Des variants du VIH-1 présentant une pharmacorésistance ont été identifiés lors de l'emploi d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition suite à une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Il ne faut pas prescrire emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH à moins que le statut infectieux négatif n'ait été confirmé *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)].*

1 INDICATIONS ET UTILISATION

1.1 Traitement de l'infection par le VIH-1

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est une association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, qui est indiquée pour une co-administration avec d'autres médicaments antirétroviraux aux fins de traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg. *[Voir les rubriques Posologie et administration (2) et Études cliniques (14)].*

Les éléments suivants doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement de l'infection par le VIH-1 à base d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil comprimés :

- Il n'est pas recommandé d'utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés comme composant d'une trithérapie nucléosidique.
- Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés ne doit pas être co-administré avec ATRIPLA®, COMPLERA®, emtricitabine, GENVOYA®, ODEFSEY®, STRIBILD®, des médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou de la lamivudine *[voir la rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)].*
- Chez les patients ayant déjà reçu un traitement, l'utilisation d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil comprimés doit être guidée par des analyses biologiques et les antécédents thérapeutiques *[voir la rubrique Microbiologie (12.4)].*

1.2 Prophylaxie pré-exposition

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés est indiqué en association avec des rapports sexuels protégés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque. Cette indication se base sur des essais cliniques chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et présentant un risque élevé d'infection par le VIH-1 et chez des couples hétérosexuels sérodiscordants *[voir Études cliniques (14.2, 14.3)].*

Lorsqu'on envisage de prescrire Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition, les facteurs suivants peuvent aider à identifier les individus à haut risque :

- a un/des partenaire(s) connu(s) comme étant porteur(s) du VIH-1, ou
- a une activité sexuelle dans une zone ou un milieu social à forte prévalence et présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :
  - utilisation irrégulière ou absence d'utilisation de préservatifs
  - diagnostic d'infections sexuellement transmissibles
  - rapports sexuels en échange de biens matériels (argent, nourriture, abri ou drogue)
  - consommation de drogues illégales ou dépendance à l'alcool
  - incarcération
  - partenaire(s) dont le statut VIH-1est inconnu en plus de l'un ou l'autre des facteurs répertoriés ci-dessus

Lors de la prescription d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition, les professionnels de santé doivent :

- prescrire emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans l'optique d'une stratégie de prévention globale car cette association n'est pas toujours efficace pour éviter l'acquisition d'une infection par le VIH-1 *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)];*
- conseiller aux personnes non infectées de suivre strictement le schéma posologique recommandé pour emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés car l'efficacité d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 s'avère fortement corrélée avec cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables lors d'essais cliniques *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)];*
- confirmer que le test du VIH-1 est négatif juste avant de commencer la prise de d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition. En présence de symptômes cliniques caractéristiques d'une infection virale aiguë et d'une exposition récente (< 1 mois) soupçonnée, il faut retarder la prophylaxie pré-exposition d'au moins un mois et de reconfirmer l'état sérologique vis-à-vis du VIH-1 ou utiliser un test homologué par la FDA pour faciliter le diagnostic d'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1 *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]* ; et
- procéder à des tests de dépistage d'une infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois pendant la prise d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés en prophylaxie pré-exposition

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

La posologie d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil comprimés recommandée par voie orale chez les adultes et les patients pédiatriques, pesant au moins 35 kg, est d'un comprimé (contenant 200 mg d'emtricitabine et 300 g de fumarate de ténofovir disoproxil) une fois par jour pendant ou en dehors des repas.

2.2 Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier

La posologie d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés recommandée par voie orale chez les patients pédiatriques pesant au moins 17 kg et capables d'avaler un comprimé entier est d'un comprimé d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil faiblement dosé (emtricitabine [FTC]/fumarate de ténofovir disoproxil [TDF]) (167 mg/250 mg, 133 mg/200 mg, ou 100 mg/150 mg en fonction du poids) pris par voie orale une fois par jour pendant ou en dehors des repas.

Le Tableau 1 présente la posologie par voie orale d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés aux faibles doses recommandées. Le poids doit être contrôlé régulièrement et la posologie d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés doit être ajustée en conséquence.

Tableau 1 Posologie pour les patients pédiatriques pesant entre 17 et 35 kg et recevant des comprimés faiblement dosés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil

Poids (kg)	Dosage de FTC (mg)/TDF (mg)
de 17 à moins de 22	un comprimé de 100/150 1 fois/jour
de 22 à moins de 28	un comprimé de 133/200 1 fois/jour
de 28 à moins de 35	un comprimé de 167/250 1 fois/jour

2.3 Posologie recommandée pour la prophylaxie pré-exposition

La posologie pour les adultes non porteurs du VIH-1 est un comprimé d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil (contenant 200 mg/300 mg d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) une fois par jour, par voie orale, pendant ou en dehors des repas.

2.4 Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale

Traitement de l'infection par le VIH-1

Des augmentations significatives de l'exposition au médicament se sont produites lorsque des comprimés d'emtricitabine ou de fumarate de ténofovir disoproxil comprimés ont été administrés à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère *[voir la notice d'emtricitabine ou de fumarate de ténofovir disoproxil].* Par conséquent, l'intervalle entre les prises de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil doit être ajusté chez les patients adultes porteurs du VIH-1 et dont la clairance de la créatinine initiale est comprise entre 30 et 49 ml/min, selon les recommandations figurant dans le Tableau 2. Ces recommandations relatives à l'intervalle entre les prises reposent sur la modélisation des données pharmacocinétiques d'une dose unique chez des patients non porteurs du VIH. L'efficacité et la sécurité de ces recommandations relatives à l'ajustement de l'intervalle entre les prises n'ont pas été évaluées cliniquement chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée ; par conséquent la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être suivies étroitement chez ces patients *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients porteurs du VIH-1 présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min). Il n'existe pas de données disponibles permettant des recommandations posologiques chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale.

Tableau 2. Ajustement de la posologie chez les patients adultes porteurs du VIH-1 dont la clairance de la créatinine est diminuée

	Clairance de la créatinine (ml/min)[a]		
	≥50	30–49	<30 (y compris les patients nécessitant une hémodialyse)
Intervalle posologique recommandé	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures	Ne pas administrer Emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil

a. Calculée à partir du poids idéal (masse maigre).

Le suivi systématique de la clairance de la créatinine estimée, des phosphates sériques, de la glycosurie et de la protéinurie doit être effectué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].*

Prophylaxie pré-exposition

Ne pas utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une PrEP chez des patients non porteurs du VIH-1 et dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 60 ml/min *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].*

Le suivi systématique de la clairance de la créatinine estimée, des phosphates sériques, de la glycosurie et de la protéinurie doit être effectué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Si une baisse de la clairance de la créatinine est observée chez des patients non infectés prenant emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une PrEP, il convient d'en évaluer les causes possibles ainsi que les risques et bénéfices potentiels d'une administration prolongée *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].*

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est disponible sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). Les comprimés sont pelliculés, bleus, oblongs, et portent la lettre " H " gravée sur une face et le nombre «124 » sur l'autre.

4 CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition chez des personnes dont l'état sérologique VIH-1 est inconnu ou positif. L'utilisation d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés doit être réservée à des patients infectés par le VIH dans le cadre d'un traitement associant d'autres antirétroviraux.

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

5.1 Acidose lactique/hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil comprimés, en association avec d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et l'exposition prolongée aux nucléosides peuvent être des facteurs de risque. Une attention particulière s'impose lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à tout patient, infecté ou non, présentant des facteurs de risque connus de maladie hépatique ; cependant des cas ont également été décrits chez des patients porteurs du VIH-1 ne présentant pas de facteurs de risque connus. Le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être suspendu chez tout patient présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité importante (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'élévation importante des transaminases).

5.2 Infection par le VHB

Il est également recommandé de rechercher la présence d'une hépatite B chronique chez tous les patients infectés par le VIH-1 avant l'instauration du traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas d'autorisation dans le traitement de l'infection chronique par le VHB et son efficacité et sa tolérance n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHB. Des cas d'exacerbation aiguë sévère de l'hépatite ont été décrits chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 qui ont interrompu le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Chez certains patients infectés par le VHB et traités par l'emtricitabine, les exacerbations de l'hépatite B ont été associées à une décompensation et à une insuffisance hépatiques. Une surveillance étroite comportant un suivi à la fois clinique et biologique des patients infectés par le VHB arrêtant leur traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est nécessaire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, il peut être justifié d'instaurer un traitement de l'hépatite B. La vaccination devrait être proposée aux personnes non infectées par le virus VHB.

5.3 Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

L'élimination de l'emtricitabine et du ténofovir s'effectue principalement par voie rénale. Des cas d'atteinte rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (tubulopathie accompagnée d'une hypophosphatémie sévère), ont été associés à l'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Effets indésirables (6.3)].*

Il est recommandé de déterminer la clairance de la créatinine estimée chez tous les patients avant l'instauration du traitement et chaque fois que cela est justifié sur le plan clinique pendant le traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. Chez les patients exposés à un risque de dysfonctionnement rénal, y compris les patients ayant présenté des événements rénaux lors d'un traitement antérieur par HEPSERA®, il est recommandé de déterminer la clairance de la créatinine estimée, les phosphates sériques, la glycosurie et la protéinurie avant l'instauration du traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, puis régulièrement pendant le traitement.

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique (p. ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] à forte dose ou en association) *[voir Interactions médicamenteuses (7.4)].* Des cas de défaillance rénale aiguë après l'instauration d'un AINS à forte dose ou de plusieurs AINS associés ont été décrits chez des patients infectés par le VIH présentant des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal qui semblaient stables sous fumarate de ténofovir disoproxil. Chez certains patients, une hospitalisation ou une transplantation rénale a été nécessaire. Il convient d'envisager d'autres traitements que les AINS, le cas échéant, chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal.

Des douleurs osseuses persistantes ou s'aggravant, des douleurs dans les extrémités, des fractures et/ou des douleurs ou une faiblesse musculaire(s) peuvent être des manifestations de tubulopathie rénale proximale et doivent susciter une évaluation de la fonction rénale chez les patients à risque.

Traitement de l'infection par le VIH-1

L'ajustement de l'intervalle entre les prises d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et la surveillance étroite de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min *[voir Posologie et administration (2.4)].* Aucune donnée d'efficacité ni de sécurité n'est disponible chez les patients insuffisants rénaux ayant reçu emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil selon ces recommandations d'administration. Ainsi, le bénéfice éventuel du traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être évalué en fonction du risque possible de toxicité rénale. Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 30 ml/min ou qui nécessitent une hémodialyse.

Prophylaxie pré-exposition

L'association emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil indiquée pour une prophylaxie pré-exposition ne doit pas être utilisée si la clairance de la créatinine estimée est inférieure 60 ml/min. Si une baisse de la clairance de la créatinine estimée est observée chez des patients non infectés prenant de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une PrEP, il convient d'en évaluer les causes possibles ainsi que les risques et bénéfices potentiels d'une administration prolongée *[voir Posologie et administration (2.4)].*

5.4 Administration concomitante d'autres médicaments

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est une association à doses fixes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Ne pas utiliser conjointement avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil ou contenant du ténofovir alafénamide, notamment avec ATRIPLA, COMPLERA, emtricitabine, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD, ou fumarate de ténofovir disoproxil. En raison des similarités entre l'emtricitabine et la lamivudine, emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments qui contiennent de la lamivudine tels que Combivir (lamivudine/zidovudine), Dutrebis (lamivudine/raltegravir), Epivir ou Epivir-HBV (lamivudine), Epzicom (abacavir sulfate/lamivudine), Triumeq (abacavir sulfate/dolutegravir/lamivudine), ou Trizivir (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine).

Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré avec HEPSERA (adéfovir dipivoxil).

5.5 Effets du fumarate de ténofovir disoproxil sur les os

Densité minérale osseuse :

Lors d'études cliniques portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et d'une étude clinique sur des sujets non porteurs du VIH-1, le fumarate de ténofovir disoproxil a été associé à des diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) et à des augmentations des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux légèrement plus importantes, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses par rapport aux agents comparateurs *[voir Effets indésirables (6.2)* et monographie complète du fumarate de ténofovir disoproxil]. Les taux sériques des hormones parathyroïdiennes et de la vitamine D 1,25 ont également été plus élevés chez les patients recevant le fumarate de ténofovirdisoproxil.

Des études cliniques évaluant le fumarate de ténofovir disoproxil chez des enfants et adolescents ont été réalisées. Dans des circonstances normales, la DMO augmente rapidement dans la population pédiatrique. Chez les patients infectés par le VIH-1 âgés de 2 ans à moins de 18 ans, les effets sur les os ont été comparables à ceux observés chez les adultes et semblent indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. L'augmentation de la DMO du corps entier dans la population pédiatrique infectée par le VIH-1 et traitée par le fumarate de ténofovir disoproxil était inférieure à celle observée dans les groupes témoins. Des tendances similaires ont été observées chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant une hépatite B chronique. Dans toutes les études pédiatriques, la croissance du squelette (taille) semblait ne pas être affectée. Pour des informations complémentaires, consulter la monographie du fumarate de ténofovir disoproxil.

On ignore les effets des variations de la DMO et des marqueurs biologiques associés au fumarate de ténofovir disoproxil sur la santé osseuse à long terme et le risque ultérieur de fracture. La mesure de la DMO doit être envisagée chez les patients adultes et les enfants ayant des antécédents de fracture osseuse pathologique ou présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou d'ostéopénie. Bien que l'effet de la supplémentation en calcium et en vitamine D n'ait pas été étudié, cette supplémentation peut être bénéfique. Une présomption d'anomalie osseuse doit donner lieu à des examens appropriés.

Défauts de minéralisation :

Des cas d'ostéomalacie associée à une tubulopathie rénale proximale, se manifestant par des douleurs osseuses ou dans les extrémités et pouvant favoriser la survenue de fractures, ont été associés à l'utilisation du TDF *[voir Effets indésirables (6.3)].* Des cas d'arthralgies et de douleurs ou de faiblesse musculaire(s) ont également été décrits en présence d'une tubulopathie rénale proximale. Une hypophosphatémie et une ostéomalacie secondaires à la tubulopathie rénale proximale doivent être envisagées chez des patients à risque de dysfonctionnement rénal présentant des symptômes osseux ou musculaires persistant ou s'aggravant pendant un traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].*