



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB 200 mg/245 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 2 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés en forme de capsule blancs à blanc cassé portant l'inscription « EMT » d'un côté et blanc de l'autre. La taille est de 19,1 x 8,6 mm.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES Traitement de l'infection par le VIH-1 : Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 (voir rubrique 5.1). Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Prophylaxie pré-exposition (PrEP) : Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH. **Posologie** Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg : un comprimé, une fois par jour. Prévention de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg : un comprimé, une fois par jour. Des formulations distinctes d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sont disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH-1 s'il devient nécessaire d'arrêter l'administration ou de modifier la dose de l'un des composants d'Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Si une dose d'Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB est oubliée dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB doit être pris dès que possible et le traitement doit être poursuivi normalement. Si une dose de Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB est oubliée et que plus de 12 heures se sont écoulées, et si l'heure de la dose suivante est proche, la dose oubliée ne doit pas être prise et le traitement doit être poursuivi normalement. En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise de Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB, le patient doit prendre un autre comprimé. En cas de vomissements plus d'une heure après la prise de Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB, une autre dose ne doit pas être prise. *Populations particulières* : Personnes âgées : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). Insuffisance rénale : L'emtricitabine et le ténofovir sont éliminés par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir augmente chez les sujets insuffisants rénaux (voir rubriques 4.4 et 5.2). Adultes insuffisants rénaux : Chez les sujets présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 80 ml/min, Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels. Voir la liste ci-dessous : **Traitement de l'infection par le VIH-1** Insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min) : Des données limitées issues d'études cliniques sont en faveur d'une administration une fois par jour (voir rubrique 4.4). Insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) : Administration recommandée toutes les 48 heures en se fondant sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues pour l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil après administration d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4). Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et patients hémodialysés : Non recommandé car les réductions de doses nécessaires ne peuvent être obtenues avec l'association fixe. **Prophylaxie pré-exposition** Insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min) : Des données limitées issues d'études cliniques sont en faveur d'une administration une fois par jour chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr de 60 à 80 ml/min. Utilisation non recommandée chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr < 60 ml/min car elle n'a pas été étudiée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) : Utilisation non recommandée dans cette population. Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et patients hémodialysés : Utilisation non recommandée dans cette population. Patients pédiatriques insuffisants rénaux : Utilisation non recommandée chez les

sujets âgés de moins de 18 ans et insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4). Insuffisance hépatique : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de Emtricitabin/Ténofovir disoproxil AB chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** : Voie orale. Il est préférable que Emtricitabin/Ténofovir disoproxil AB soit pris avec de la nourriture. Le comprimé pelliculé peut être délité dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et administré immédiatement après. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Utilisation en prophylaxie pré-exposition chez les sujets séropositifs au VIH-1 ou de statut virologique VIH-1 inconnu. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité d'emploi : Infection par le VIH-1 : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par l'emtricitabine et/ou le ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (12 %) et des diarrhées (7 %) dans une étude clinique randomisée ouverte réalisée chez des adultes (GS-01-934, voir rubrique 5.1). Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil était comparable à celui qui a été observé lorsque chaque produit était administré avec d'autres agents antirétroviraux. Prophylaxie pré-exposition : Aucun nouvel effet indésirable lié à l'emtricitabine + ténofovir disoproxil n'a été identifié dans les deux études randomisées contrôlées versus placebo (iPrEX, Partners PrEP) au cours desquelles 2 830 adultes non infectés par le VIH-1 ont reçu d'emtricitabine + ténofovir disoproxil une fois par jour en prophylaxie pré-exposition. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 71 semaines et de 87 semaines respectivement. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans le bras emtricitabine + ténofovir disoproxil de l'étude iPrEX a été les céphalées (1 %). Liste récapitulative des effets indésirables : Les effets indésirables dont la relation au traitement par les composants d'emtricitabine + ténofovir disoproxil a été considérée comme au moins possible, lors des études cliniques et depuis leur commercialisation chez les patients infectés par le VIH-1 sont présentés dans la liste ci-dessous par classe d'organe et en fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés $\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). **Emtricitabine** *Affections hématologiques et du système lymphatique* : Fréquent : neutropénie. Peu fréquent : anémie². *Affections du système immunitaire* : Fréquent : réaction allergique. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Fréquent : hyperglycémie, hypertriglycéridémie. *Affections psychiatriques* : Fréquent : insomnie, rêves anormaux. *Troubles du système nerveux* : Très fréquent : céphalées. Fréquent : vertiges. *Affections gastro-intestinales* : Très fréquent : diarrhée, nausées. Fréquent : élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie. *Affections hépatobiliaires* : Fréquent : augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT, hyperbilirubinémie. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Fréquent : éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)². Peu fréquent : angioedème³. *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : Très fréquent : élévation de la créatine kinase. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Fréquent : douleur, asthénie. **Ténofovir disoproxil** : *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Très fréquent : hypophosphatémie¹. Peu fréquent : hypokaliémie¹. Rare : acidose lactique. *Troubles du système nerveux* : Très fréquent : vertiges. Fréquent : céphalées. *Affections gastro-intestinales* : Très fréquent : diarrhée, vomissements, nausées. Fréquent : douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences. Peu fréquent : pancréatite. *Affections hépatobiliaires* : Fréquent : augmentation des transaminases. Rare : stéatose hépatique, hépatite. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Très fréquent : rash. Rare : angioedème³. *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : Fréquent : diminution de la densité minérale osseuse. Peu fréquent : rhabdomyolyse¹, faiblesse musculaire¹. Rare : ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)^{1,3}, myopathie¹. *Affections du rein et des voies urinaires* : Peu fréquent : augmentation de la créatinine, protéinurie, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi. Rare : insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle

aiguë)³, diabète insipide néphrogénique. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Très fréquent : asthénie. ¹ Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au ténofovir disoproxil. ² Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques. ³ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées chez des adultes ou des études cliniques chez des patients pédiatriques infectés par le VIH menées sur l'emtricitabine, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 563) ou au ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319). Description de certains effets indésirables particuliers : Insuffisance rénale : Emtricitabine + ténofovir disoproxil pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubrique 4.4). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients infectés par le VIH-1, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4). Acidose lactique : Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil seul ou en association avec d'autres antirétroviraux. Les patients présentant des facteurs de risque, tels qu'une maladie hépatique décompensée, ou les patients recevant un traitement concomitant connu pour induire une acidose lactique ont un risque accru de présenter une acidose lactique sévère, pouvant être fatale, pendant le traitement par ténofovir disoproxil. Paramètres métaboliques : Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4). Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4). Ostéonécrose : Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique : L'évaluation des effets indésirables associés à l'emtricitabine est basée sur les résultats de trois études pédiatriques (n = 169) réalisées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 4 mois à 18 ans traités par l'emtricitabine en association avec d'autres agents antirétroviraux, naïfs de tout traitement (n = 123) ou ayant reçu un traitement antérieur (n = 46). En plus des effets indésirables observés chez les adultes, une anémie (9,5 %) et une dyschromie cutanée (31,8 %) ont été observées plus fréquemment dans les études cliniques réalisées chez les patients pédiatriques que chez les adultes (voir rubrique 4.8, Tableau récapitulatif des effets indésirables). L'évaluation des effets indésirables associés au ténofovir disoproxil est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91) (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques avec le ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubriques 4.8, Tableau récapitulatif des effets indésirables, et 5.1). Des diminutions de la DMO ont été observées chez les patients pédiatriques.

Chez les adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à moins de 18 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1 (âgés de 2 à 15 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (voir rubriques 4.4 et 5.1). Dans l'étude GS-US-104-0352, 89 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 avec un âge médian de 7 ans (intervalle : 2 à 15 ans) ont été exposés au ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de 331 semaines. Huit des 89 patients (9,0 %) ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m². Parmi eux, 3 patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le ténofovir disoproxil. Autres populations particulières : Sujets présentant une insuffisance rénale : Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les adultes présentant une insuffisance rénale recevant d'emtricitabine + ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). L'utilisation d'emtricitabine + tenofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les sujets âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4). Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC : Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil chez un nombre limité de patients VIH co-infectés par le VHB (n = 13) ou le VHC (n = 26) dans l'étude GS-01-934 était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH. Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement : Chez les patients infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmmps.be, Division Vigilance, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, E-mail : adr@fagg-afmmps.be **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Plaquette : BE662302, Flacon en PEHD : BE662303. **DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** : 10/2024