

EN

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) /
PACKAGE LEAFLET (PL)

Dobataf-EM
Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

FR

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) En Français /
INFORMATION DE L'UTILISATEUR En Français

Dobataf-EM
Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Item Code/ Code de l'article: **P1540527**

Effective Date/ Date effective: **September 2025**

S.No	Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos	Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º
1	SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) in English	2
2	PACKAGE LEAFLET (PL) in English	14
3	RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) in French	17
4	NOTICE in French	30

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
Dobataf-EM
Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets
Rx Only

[Go to Contents ...](#)



1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 200 mg of Emtricitabine and 25 mg of Tenofovir Alafenamide (equivalent to 28 mg of Tenofovir Alafenamide Fumarate).

3 PHARMACEUTICAL FORM

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets are White to off-white, Capsule-shaped, biconvex, debossed with “ET” on one side and plain on the other side.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Treatment of HIV-1 Infection

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg is indicated, in combination with other antiretroviral agents, for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg.

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg is indicated, in combination with other antiretroviral agents other than protease inhibitors that require a CYP3A inhibitor, for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 25 kg and less than 35 kg.

HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg is indicated in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of HIV-1 infection from sexual acquisition, excluding individuals at risk from receptive vaginal sex. Individuals must have a negative HIV-1 test immediately prior to initiating Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg for HIV-1 PrEP. [see Posology and Method of administration and Warnings and Precautions]

Limitations of Use:

The indication does not include use of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg in individuals at risk of HIV-1 from receptive vaginal sex because effectiveness in this population has not been evaluated.

4.2 Posology and Method of administration

Testing When Initiating and During Use of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg for Treatment of HIV-1 Infection or for HIV-1 PrEP

Prior to or when initiating Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg, test individuals for hepatitis B virus infection.

Prior to or when initiating Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg, and during use of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all individuals. In individuals with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. [see Warnings and Precautions]

HIV-1 Screening for Individuals Receiving Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg for HIV-1 PrEP

Screen all individuals for HIV-1 infection immediately prior to initiating Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg for HIV-1 PrEP and at least once every 3 months while taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg, and upon diagnosis of any other sexually transmitted infections (STIs). [see Therapeutic indications, Contraindications and Warnings and Precautions]

If recent (<1 month) exposures to HIV-1 are suspected or clinical symptoms consistent with acute HIV-1 infection are present, use a test approved or cleared by the FDA as an aid in the diagnosis of acute or primary HIV-1 infection.

Recommended Dosage for Treatment of HIV-1 Infection in Adults and Pediatric Patients Weighing at Least 25 kg

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg is a two-drug fixed dose combination product containing 200 mg of emtricitabine (FTC) and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg for treatment of HIV-1 is one tablet taken orally once daily with or without food in: adults and pediatric patients with body weight at least 25 kg and creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute; or adults with creatinine clearance below 15 mL per minute who are receiving chronic hemodialysis. On days of hemodialysis, administer the daily dose of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg after completion of hemodialysis treatment.

For specific dosing recommendations for co-administered third agents, refer to their respective prescribing information.

The safety and effectiveness of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg co-administered with an HIV-1 protease inhibitor that is administered with either ritonavir or cobicistat have not been established in:

- pediatric subjects weighing less than 35 kg; or
- adult subjects with creatinine clearance below 15 mL per minute, with or without hemodialysis.

Recommended Dosage for HIV-1 PrEP in Adults and Adolescents Weighing at Least 35 kg

The dosage of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg for HIV-1 PrEP is one tablet (containing 200 mg of FTC and 25 mg of TAF) once daily taken orally with or without food in HIV-1 uninfected:

- adults and adolescents weighing at least 35 kg and with a creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute; or
- adults with creatinine clearance below 15 mL per minute who are receiving chronic hemodialysis. On days of hemodialysis, administer the daily dose of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg after completion of hemodialysis treatment.

Not Recommended in Individuals with Severe Renal Impairment for Treatment of HIV-1 Infection or for HIV-1 PrEP

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg is not recommended in individuals with:

- severe renal impairment (estimated creatinine clearance of 15 to below 30 mL per minute); or
- end stage renal disease (ESRD; estimated creatinine clearance below 15 mL per minute) who are not receiving chronic hemodialysis.

Method of administration

Oral use.

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg should be taken once daily with or without food. It is recommended that the film-coated tablet is not chewed or crushed due to the bitter taste.

For patients who are unable to swallow the tablet whole, the tablet may be split in half and both halves taken one after the other, ensuring that the full dose is taken immediately.

4.3 Contraindications

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg for HIV-1 PrEP is contraindicated in individuals with unknown or positive HIV-1 status.

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Patients co-infected with HIV and hepatitis B or C virus

Patients with chronic hepatitis B or C treated with antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse reactions.

The safety and efficacy of in patients co-infected with HIV-1 and hepatitis C virus (HCV) have not been established.

Tenofovir alafenamide is active against hepatitis B virus (HBV). Discontinuation of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets therapy in patients co-infected with HIV and HBV may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients co-infected with HIV and HBV who discontinue Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment.

Liver disease

The safety and efficacy of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets in patients with significant underlying liver disorders have not been established.

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy (CART) and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Mitochondrial dysfunction following exposure in utero

Nucleos(t)ide analogues may impact mitochondrial function to a variable degree, which is most pronounced with stavudine, didanosine and zidovudine. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV negative infants exposed in utero and/or postnatally to nucleoside analogues; these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia) and metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These events have often been transitory. Late onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether such neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. These findings should be considered for any child exposed

in utero to nucleos(t)ide analogues, who present with severe clinical findings of unknown aetiology, particularly neurologic findings. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of CART, an inflammatory reaction to a symptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples include cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable, and these events can occur many months after initiation of treatment.

Patients with HIV-1 harbouring mutations

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets should be avoided in antiretroviral-experienced patients with HIV-1 harbouring the K65R mutation.

Triple nucleoside therapy

There have been reports of a high rate of virological failure and of emergence of resistance at an early stage when tenofovir disoproxil was combined with lamivudine and abacavir as well as with lamivudine and didanosine as a once daily regimen. Therefore, the same problems may be seen if Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets is administered with a third nucleoside analogue.

Opportunistic infections

Patients receiving Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets or any other antiretroviral therapy may continue to develop opportunistic infections and other complications of HIV infection, and, therefore, should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of patients with HIV associated diseases.

Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immuno suppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Nephrotoxicity

A potential risk of nephrotoxicity resulting from chronic exposure to low levels of tenofovir due to dosing with Tenofovir alafenamide cannot be excluded.

It is recommended that renal function is assessed in all patients prior to, or when initiating, therapy with Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets and that it is also monitored during therapy in all patients as clinically appropriate. In patients who develop clinically significant decreases in renal function, or evidence of proximal renal tubulopathy, discontinuation of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets should be considered.

Patients with end stage renal disease on chronic haemodialysis

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets should generally be avoided, but may be used in adults with end stage renal disease (estimated CrCl < 15 mL/min) on chronic haemodialysis if the potential benefits outweigh the potential risks (see section 4.2). In a study of emtricitabine + tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir + cobicistat as a fixed-dose combination tablet (E/C/F/TAF) in HIV-1 infected adults with end stage renal disease (estimated CrCl < 15 mL/min) on chronic haemodialysis, efficacy was maintained through 48 weeks but emtricitabine exposure was significantly higher than in patients with normal renal function. Although there were no new safety issues identified, the implications of increased emtricitabine exposure remain uncertain.

Co-administration of other medicinal products

The co-administration of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets is not recommended with certain anticonvulsants (e.g., carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital and phenytoin), anti mycobacterials (e.g., rifampicin, rifabutin, rifapentine), St. John's wort and HIV protease inhibitors (PIs) other than atazanavir, lopinavir and darunavir (see section 4.5).

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets should not be administered concomitantly with medicinal products containing tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine or adefovir dipivoxil.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets should not be administered concomitantly with medicinal products containing tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine or adefovir dipivoxil.

Emtricitabine

In vitro and clinical pharmacokinetic drug-drug interaction studies have shown that the potential for CYP-mediated interactions involving emtricitabine with other medicinal products is low. Co-administration of emtricitabine with medicinal products that are eliminated by active tubular secretion may increase concentrations of emtricitabine, and/or the co-administered medicinal product. Medicinal products that decrease renal function may increase concentrations of emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide is transported by P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Medicinal products that strongly affect P-gp and BCRP activity may lead to changes in tenofovir alafenamide absorption. Medicinal products that induce P-gp activity (e.g., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) are expected to decrease the absorption of tenofovir alafenamide, resulting in decreased plasma concentration of tenofovir alafenamide, which may lead to loss of therapeutic effect of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets and development of resistance. Co-administration of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets with other medicinal products that inhibit P-gp and BCRP activity (e.g., cobicistat, ritonavir, ciclosporin) is expected to increase the absorption and plasma concentration of tenofovir alafenamide. Based on data from an in vitro study, co-administration of tenofovir alafenamide and xanthine oxidase inhibitors (e.g., febuxostat) is not expected to increase systemic exposure to Tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 in vitro. It is not an inhibitor or inducer of CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamide is a substrate of OATP1B1 and OATP1B3 in vitro. The distribution of tenofovir alafenamide in the body may be affected by the activity of OATP1B1 and OATP1B3.

Other interactions

Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 in vitro. It is not known whether tenofovir alafenamide is an inhibitor of other UGT enzymes. Emtricitabine did not inhibit the glucuronidation reaction of a non-specific UGT substrate in vitro.

Interactions between the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets and potential co-administered medicinal products are listed in Table 1 (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”). The interactions described are based on studies conducted with Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets, or the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets as individual agents and/or in combination, or are potential drug-drug interactions that may occur with Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets.

Table 1: Interactions between the individual components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas ¹	Effects on medicinal product levels. Mean percent change in AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recommendation concerning co-administration with Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets
ANTI-INFECTIVES		
Antifungals		
Ketoconazole Itraconazole	Interaction not studied with either of the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets. Co-administration of ketoconazole or itraconazole, which are potent P-gp inhibitors, is expected to increase plasma concentrations of tenofovir alafenamide.	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/10 mg once daily.
Fluconazole Isavuconazole	Interaction not studied with either of the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets. Co-administration of fluconazole or isavuconazole may increase plasma concentrations of tenofovir alafenamide.	Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets according to the concomitant antiretroviral.
Antimycobacterials		
Rifabutin Rifampicin Rifapentine	Interaction not studied with either of the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets. Co-administration of rifampicin, rifabutin, and rifapentine, all of which are P-gp inducers, may decrease Tenofovir alafenamide plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets and rifabutin rifampicin, or rifapentine is not recommended.
Anti-hepatitis C virus medicinal products		
Ledipasvir (90 mg once daily)/sofosbuvir (400 mg once daily), emtricitabine (200 mg once daily)/tenofovir alafenamide (10 mg once daily) ³	<i>Ledipasvir:</i> AUC: ↑ 79%, C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% <i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↑ 47%, C _{max} : ↑ 29% <i>Sofosbuvir metabolite GS-331007:</i> AUC: ↑ 48%, C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% <i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔	No dose adjustment of ledipasvir or sofosbuvir is required. Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets according to the concomitant antiretroviral.
Ledipasvir (90 mg once daily)/sofosbuvir (400 mg once daily), emtricitabine (200 mg once daily)/tenofovir alafenamide (25 mg once daily) ⁴	<i>Ledipasvir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Sofosbuvir metabolite GS-331007:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↑ 32%, C _{max} : ↔	No dose adjustment of ledipasvir or sofosbuvir is required. Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets according to the concomitant antiretroviral.

Sofosbuvir (400 mg once daily)/velpatasvir (100 mg once daily),emtricitabine (200 mg once daily)/tenofovir alafenamide (10 mg once daily) ³	<i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↑ 37%, C _{max} : ↔ <i>Sofosbuvir metabolite GS-331007:</i> AUC: ↑ 48%, C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 58% <i>Velpatasvir:</i> AUC: ↑ 50%, C _{max} : ↑ 30% C _{min} : ↑ 60% <i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↓ 20%	No dose adjustment of sofosbuvir, velpatasvir or voxilaprevir is required. Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets according to the concomitant antiretroviral.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir(400 mg/100 mg/100 mg+100 mg once daily) ⁷ / emtricitabine (200mg once daily)/ tenofovir alafenamide (10 mg once daily) ³	<i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% <i>Sofosbuvir metabolite GS-331007:</i> AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ <i>Velpatasvir:</i> AUC:↔, C _{min} : ↑ 46% C _{max} : ↔ <i>Voxilaprevir:</i> AUC: ↑ 171%, C _{min} : ↑ 350% C _{max} : ↑ 92% <i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir(400 mg/100 mg/100 mg+100 mg once daily) ⁷ / emtricitabine (200mg once daily)/ tenofovir alafenamide (25 mg once daily) ⁴	<i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Sofosbuvir metabolite GS-331007:</i> AUC: ↔, C _{min} : ↔ <i>Velpatasvir:</i> AUC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Voxilaprevir:</i> AUC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↑ 52%, C _{max} : ↑ 32%	No dose adjustment of sofosbuvir, velpatasvir or voxilaprevir is required. Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets according to the concomitant antiretroviral.
ANTIRETROVIRALS		
HIV protease inhibitors		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150mg once daily), Tenofovir alafenamide (10 mg)	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↑ 75%, C _{max} : ↑ 80% <i>Atazanavir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/10 mg once daily.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg once daily), tenofovir alafenamide (10 mg)	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↑ 91%, C _{max} : ↑ 77% <i>Atazanavir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/10 mg once daily.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg once daily), tenofovir alafenamide (25 mg once daily) ⁵	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Tenofovir:</i> AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% <i>Darunavir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/10 mg once daily.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg once daily), tenofovir alafenamide (10 mg once daily)	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Tenofovir:</i> AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% <i>Darunavir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/10 mg once daily.

Lopinavir/ritonavir (800/200 mg once daily), tenofovir alafenamide (10 mg once daily)	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↑ 47%, C _{max} : ↑ 119% <i>Lopinavir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/10 mg once daily.
Tipranavir/ritonavir	Interaction not studied with either of the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets. Tipranavir/ritonavir results in P-gp induction. Tenofovir alafenamide exposure is expected to decrease when tipranavir/ritonavir is used in combination with Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets.	Co-administration with Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is not recommended.
Other protease inhibitors	Effect is unknown.	There are no data available to make dosing recommendations for co-administration with other protease inhibitors.
Other HIV anti-retrovirals		
Dolutegravir (50 mg once daily), tenofovir alafenamide (10 mg once daily) ³	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Dolutegravir:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↔	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/25 mg once daily.
Rilpivirine (25 mg once daily), tenofovir alafenamide (25 mg once daily)	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Rilpivirine:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/25 mg once daily.
Efavirenz (600 mg once daily), tenofovir alafenamide (40 mg once daily) ⁴	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/25 mg once daily.
Maraviroc Nevirapine Raltegravir	Interaction not studied with either of the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets. Tenofovir alafenamide exposure is not expected to be affected by maraviroc, nevirapine or raltegravir, nor is it expected to affect the metabolic and excretion pathways relevant to maraviroc, nevirapine or raltegravir.	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/25 mg once daily.
ANTICONVULSANTS		
Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Interaction not studied with either of the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets. Co-administration of oxcarbazepine, phenobarbital, or phenytoin, all of which are P-gp inducers, may decrease Tenofovir alafenamide plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration of and Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets oxcarbazepine, phenobarbital or phenytoin is not recommended.
Carbamazepine (titrated from 100mg to 300 mg twice a day), emtricitabine/Tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg once daily) ^{5,6}	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Co-administration of carbamazepine, a P-gp inducer, decreases tenofovir alafenamide plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets and carbamazepine is not recommended.
ANTIDEPRESSANTS		
Sertraline (50 mg once daily), tenofovir alafenamide (10 mg once daily) ³	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔ C _{max} : ↔ <i>Sertraline:</i> AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	No dose adjustment of sertraline is required. Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets according to the concomitant antiretroviral
HERBAL PRODUCTS		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	Interaction not studied with either of the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets. Co-administration of St. John's wort, a P-gp inducer, may decrease Tenofovir alafenamide plasma concentrations, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance.	Co-administration of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets with St. John's wort is not recommended.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Ciclosporin	Interaction not studied with either of the components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets. Co-administration of ciclosporin, a potent P-gp inhibitor, is expected to increase plasma concentrations of tenofovir alafenamide.	The recommended dose of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is 200/10 mg once daily.
ORAL CONTRACEPTIVES		

Norgestimate (0.180/0.215/0.250mg once daily), ethinylestradiol(0.025 mg once daily), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg once daily) ⁵	<i>Norelgestromin:</i> AUC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Norgestrel:</i> AUC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Ethinylestradiol:</i> AUC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No dose adjustment of norgestimate/ethinylestradiol is required. Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets according to the concomitant antiretroviral.
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Orally administered midazolam (2.5 mg single dose), Tenofovir alafenamide (25 mg once daily)	<i>Midazolam:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔	No dose adjustment of midazolam is required. Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets according to the concomitant antiretroviral.
Intravenously administered midazolam (1 mg single dose),tenofovir alafenamide (25 mg once daily)	<i>Midazolam:</i> AUC: ↔, C _{max} : ↔	

¹ When doses are provided, they are the doses used in clinical drug-drug interaction studies.

² When data are available from drug-drug interaction studies.

³ Study conducted with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed-dose combination tablet.

⁴ Study conducted with emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide fixed-dose combination tablet.

⁵ Study conducted with Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets.

⁶ Emtricitabine/tenofovir alafenamide was taken with food in this study.

⁷ Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets or its components in pregnant women. There are no or limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of tenofovir alafenamide in pregnant women. However, a large amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative norfoetal/neonatal toxicity associated with emtricitabine.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of emtricitabine with respect to fertility parameters, pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development. Studies of tenofovir alafenamide in animals have shown no evidence of harmful effects on fertility parameters, pregnancy, or foetal development.

Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether tenofovir alafenamide is excreted in human milk. Emtricitabine is excreted in human milk. In animal studies it has been shown that tenofovir is excreted in milk.

There is insufficient information on the effects of emtricitabine and tenofovir in new borns/infants. Therefore, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets should not be used during breast-feeding.

In order to avoid transmission of HIV to the infant it is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances.

Fertility

There are no data on fertility from the use of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets in humans. In animal studies there were no effects of Emtricitabine and tenofovir alafenamide on mating or fertility parameters.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets may have minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Assessment of adverse reactions is based on safety data from across all Phase 2 and 3 studies in which HIV-1 infected patients received medicinal products containing emtricitabine and tenofovir alafenamide and from post-marketing experience. In clinical studies of treatment-naïve adult patients receiving emtricitabine and tenofovir alafenamide with elvitegravir and cobicistat as the fixed-dose combination tablet elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide (as fumarate) 10 mg (E/C/F/TAF) through 144 weeks, the most frequently reported adverse reactions were diarrhoea (7%), nausea (11%), and headache (6%).

Tabulated summary of adverse reactions

The adverse reactions in Table 2 are listed by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10) and uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100).

Table 2: Tabulated list of adverse reactions¹

Frequency	Adverse reaction
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon:	anaemia ²
Psychiatric disorders	
Common:	abnormal dreams
Nervous system disorders	
Common:	headache, dizziness
Gastrointestinal disorders	
Very common:	nausea
Common:	diarrhoea, vomiting, abdominal pain, flatulence
Uncommon:	dyspepsia
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common:	rash
Uncommon:	angioedema ^{3,4} , pruritus, urticaria ⁴
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon:	arthralgia
General disorders and administration site conditions	
Common:	fatigue

¹ With the exception of angioedema, anaemia and urticaria (see footnotes 2, 3 and 4), all adverse reactions were identified from clinical studies of F/TAF containing products. The frequencies were derived from Phase 3 E/C/F/TAF clinical studies in 866 treatment-naïve adult patients through 144 weeks of treatment (GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111).

² This adverse reaction was not observed in the clinical studies of F/TAF-containing products but identified from clinical studies or post-marketing experience for emtricitabine when used with other anti retrovirals.

³ This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance for emtricitabine-containing products.

⁴ This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance for tenofovir alafenamide-containing products.

Description of selected adverse reactions

Immune Reactivation Syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable, and these events can occur many months after initiation of treatment.

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown.

Changes in lipid laboratory tests

In studies in treatment-naïve patients, increases from baseline were observed in both the tenofovir alafenamide fumarate and tenofovir disoproxil fumarate containing treatment groups for the fasting lipid parameters total cholesterol, direct low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, and triglycerides at Week 144. The median increase from baseline for those parameters was greater in the E/C/F/TAF group compared with the elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (as fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) group at Week 144 ($p < 0.001$ for the difference between treatment groups for fasting total cholesterol, direct LDL- and HDL-cholesterol, and triglycerides). The median (Q1, Q3) change from baseline in total cholesterol to HDL-cholesterol ratio at Week 144 was 0.2 (-0.3, 0.7) in the E/C/F/TAF group and 0.1 (-0.4, 0.6) in the E/C/F/TDF group ($p = 0.006$ for the difference between treatment groups).

In a study of virologically suppressed patients switching from emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate to Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets while maintaining the third antiretroviral agent (Study GS-US-311-1089), increases from baseline were observed in the fasting lipid parameters total cholesterol, direct LDL cholesterol and triglycerides in the Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets arm compared with little change in the emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate arm ($p \leq 0.009$ for the difference between groups in changes from baseline). There was little change from baseline in median fasting values for HDL cholesterol and glucose, or in the fasting total cholesterol to HDL cholesterol ratio in either treatment arm at Week 96. None of the changes was considered clinically relevant.

In a study of virologically suppressed adult patients switching from abacavir/lamivudine to Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets while maintaining the third antiretroviral agent (Study GS-US-311-1717), there were minimal changes in lipid parameters.

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy.

Paediatric population

The safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide was evaluated through 48 weeks in an open-label clinical study (GS-US-292-0106) in which HIV-1 infected, treatment-naïve paediatric patients aged 12 to < 18 years received emtricitabine and tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. The safety profile of emtricitabine and tenofovir alafenamide given with elvitegravir and cobicistat in 50 adolescent patients was similar to that in adults.

Other special populations

Patients with renal impairment

The safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide was evaluated through 144 weeks in an open-label clinical study (GS-US-292-0112) in which 248 HIV-1 infected patients who were either treatment-naïve ($n = 6$) or virologically suppressed ($n = 242$) with mild to moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault method [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/min) received emtricitabine and tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. The safety profile in patients with mild to moderate renal impairment was similar to that in patients with normal renal function.

The safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide was evaluated through 48 weeks in a single arm, open-label clinical study (GS-US-292-1825) in which 55 virologically suppressed HIV-1 infected patients with end stage renal disease (eGFR $CG < 15$ mL/min) on chronic haemodialysis received emtricitabine and tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. There were no new safety issues identified in patients with end stage renal disease on chronic haemodialysis receiving emtricitabine and Tenofovir alafenamide, in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet.

Patients co-infected with HIV and HBV

The safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) was evaluated in 72 HIV/HBV co-infected patients receiving treatment for HIV in an open-label clinical study (GS-US-292-1249), through Week 48, in which patients were switched from another antiretroviral regimen (which included tenofovir disoproxil fumarate [TDF] in 69 of 72 patients) to E/C/F/TAF. Based on these limited data, the safety profile of emtricitabine and tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet, in patients with HIV/HBV co-infection, was similar to that in patients with HIV-1 mono infection.

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8). Treatment of overdose with Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

Emtricitabine can be removed by haemodialysis, which removes approximately 30% of the emtricitabine dose over a 3hour dialysis period starting within 1.5 hours of emtricitabine dosing. Tenofovir is efficiently removed by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. It is not known whether emtricitabine or tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use; antivirals for treatment of HIV infections, combinations.

ATC code: J05AR17.

Mechanism of action

Emtricitabine is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and nucleoside analogue of 2'-deoxycytidine. Emtricitabine is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate inhibits HIV replication through incorporation into viral deoxyribonucleic acid (DNA) by the HIV reverse transcriptase (RT), which results in DNA chain-termination. Emtricitabine has activity against HIV-1, HIV-2, and HBV.

Tenofovir alafenamide is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) and phosphonamidate prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide is permeable into cells and due to increased plasma stability and intracellular activation through hydrolysis by cathepsin A. Tenofovir alafenamide is more efficient than tenofovir disoproxil fumarate in concentrating tenofovir in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) or HIV target cells including lymphocytes and macrophages. Intracellular tenofovir is subsequently phosphorylated to the pharmacologically active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV replication through incorporation into viral DNA by the HIV RT, which results in DNA chain-termination.

Tenofovir has activity against HIV-1, HIV-2, and HBV.

Antiviral activity in vitro

Emtricitabine and tenofovir alafenamide demonstrated synergistic antiviral activity in cell culture. No antagonism was observed with emtricitabine or tenofovir alafenamide when combined with other antiretroviral agents.

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 PBMCs. The 50% effective concentration (EC50) values for emtricitabine were in the range of 0.0013 to 0.64 µM. Emtricitabine displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G (EC50 values ranged from 0.007 to 0.075 µM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC50 values ranged from 0.007 to 1.5 µM).

The antiviral activity of tenofovir alafenamide against laboratory and clinical isolates of HIV 1 subtype B was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells and CD4+-T lymphocytes. The EC50 values for tenofovir alafenamide were in the range of 2.0 to 14.7 nM. Tenofovir alafenamide displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, and O), including subtypes A, B, C, D, E, F, and G (EC50 values ranged from 0.10 to 12.0nM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC50 values ranged from 0.91 to 2.63 nM).

Resistance

In vitro

Reduced susceptibility to emtricitabine is associated with M184V/I mutations in HIV-1 RT.

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to tenofovir alafenamide express a K65R mutation in HIV-1 RT; in addition, aK70E mutation in HIV-1 RT has been transiently observed.

In treatment-naïve patients

In a pooled analysis of antiretroviral-naïve patients receiving emtricitabine and tenofovir alafenamide (10 mg) given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet in Phase 3 studies GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, genotyping was performed on plasma HIV-1 isolates from all patients with HIV-1 RNA ≥ 400 copies/mL at confirmed virological failure, at Week 144, or at the time of early study drug discontinuation. Through Week 144, the development of one or more primary emtricitabine, tenofovir alafenamide, or elvitegravir resistance-associated mutations was observed in HIV-1 isolates from 12 of 22 patients with evaluable genotypic data from paired baseline and E/C/F/TAF treatment-failure isolates (12 of 866 patients [1.4%]) compared with 12 of 20 treatment-failure isolates from patients with evaluable genotypic data in the E/C/F/TDF group (12 of 867 patients [1.4%]). In the E/C/F/TAF group, the mutations that emerged were M184V/I (n = 11) and K65R/N (n = 2) in RT and T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1), and N155H (n = 2) in integrase. Of the HIV-1 isolates from 12 patients with resistance development in the E/C/F/TDF group, the mutations that emerged were M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4), and L210W (n = 1) in RT and E92Q/V (n = 4) and Q148R (n = 2), and N155H/S (n=3) in integrase. Most HIV-1 isolates from patients in both treatment groups who developed resistance mutations to elvitegravir in integrase also developed resistance mutations to emtricitabine in RT.

In patients co-infected with HIV and HBV

In a clinical study of HIV virologically suppressed patients co-infected with chronic hepatitis B, who received Emtricitabine and tenofovir alafenamide, given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet (E/C/F/TAF), for 48weeks (GS-US-292-1249, n = 72), 2 patients qualified for resistance analysis. In these 2 patients, no amino acid substitutions associated with resistance to any of the components of E/C/F/TAF were identified in HIV-1 or HBV.

Cross-resistance in HIV-1 infected, treatment-naïve or virologically suppressed patients Emtricitabine-resistant viruses with the M184V/I substitution were cross-resistant to lamivudine, but retained sensitivity to didanosine, stavudine, tenofovir, and zidovudine.

The K65R and K70E mutations result in reduced susceptibility to abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, and tenofovir, but retain sensitivity to zidovudine.

Multi nucleoside-resistant HIV-1 with a T69S double insertion mutation or with a Q151M mutation complex includingK65R showed reduced susceptibility to tenofovir alafenamide.

Clinical data

There are no efficacy and safety studies conducted in treatment-naïve patients with Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg.

Clinical efficacy of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg was established from studies conducted with emtricitabine and tenofovir alafenamide when given with elvitegravir and cobicistat as the fixed-dose combination tablet E/C/F/TAF.

HIV-1 infected, treatment-naïve patients

In studies GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111, patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either Emtricitabine 200 mg and tenofovir alafenamide 10 mg (n = 866) once daily or emtricitabine 200 mg + tenofovir disoproxil (as fumarate) 245 mg (n = 867) once daily, both given with elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg as a fixed-dose combination tablet. The mean age was 36 years (range: 18-76), 85% were male, 57% were White, 25% were Black, and 10% were Asian. Nineteen percent of patients were identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.5 log₁₀ copies/mL (range: 1.3-7.0) and 23% had baseline viral loads > 100,000 copies/mL. The mean baselineCD4+ cell count was 427 cells/mm³(range: 0-1,360) and 13% had a CD4+ cell count < 200 cells/mm³.

E/C/F/TAF demonstrated statistical superiority in achieving HIV-1 RNA < 50 copies/mL when compared to E/C/F/TDF at Week 144. The difference in percentage was 4.2% (95% CI: 0.6% to 7.8%). Pooled treatment outcomes at 48 and 144weeks are shown in Table 3.

Table 3: Pooled virological outcomes of Studies GS-US-292-0104 and GS-US-292-0111 at Weeks 48 and 144^{a,b}

	Week 48		Week 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^a (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	92%	90%	84%	80%
Treatment difference	2.0% (95% CI: -0.7% to 4.7%)		4.2% (95% CI: 0.6% to 7.8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL ^C	4%	4%	5%	4%
No virologic data at Week 48 or 144window	4%	6%	11%	16%
Discontinued study drug due to AE or death ^d	1%	2%	1%	3%
Discontinued study drug due to other reasons and last available HIV-1 RNA< 50 copies/mL ^e	2%	4%	9%	11%
Missing data during window but on study drug	1%	< 1%	1%	1%
Proportion (%) of patients with HIV-1 RNA < 50 copies/mL by sub group				
Age				
< 50 years	716/777(92%)	680/753(90%)	647/777(83%)	602/753(80%)
≥ 50 years	84/89 (94%)	104/114(91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sex				
Male	674/733(92%)	673/740(91%)	616/733(84%)	603/740(81%)
Female	126/133(95%)	111/127(87%)	113/133(85%)	91/127 (72%)
Race				
Black	197/223(88%)	177/213(83%)	168/223(75%)	152/213(71%)
Non-black	603/643(94%)	607/654(93%)	561/643(87%)	542/654(83%)
Baseline viral load				
≤ 100,000 copies/mL	629/670(94%)	610/672(91%)	567/670(85%)	537/672(80%)
> 100,000 copies/mL	171/196(87%)	174/195(89%)	162/196(83%)	157/195(81%)

Baseline CD4+ cell count				
< 200 cells/mm ³	96/112 (86%)	104/117(89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 cells/mm ³	703/753(93%)	680/750(91%)	635/753(84%)	600/750(80%)
HIV-1 RNA < 20 copies/mL	84.4%	84.0%	81.1%	75.8%
Treatment difference	0.4% (95% CI: -3.0% to 3.8%)		5.4% (95% CI: 1.5% to 9.2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate

^a Week 48 window was between Day 294 and 377 (inclusive); Week 144 window was between Day 966 and 1049(inclusive).

^b In both studies, patients were stratified by baseline HIV-1 RNA (≤ 100,000 copies/mL, > 100,000 copies/mL to ≤400,000 copies/mL, or > 400,000 copies/mL), by CD4+ cell count (< 50 cells/**μ**L, 50-199 cells/**μ**L, or ≥ 200 cells/**μ**L), and by region (US or ex-US).

^c Includes patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 or 144 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

^d Includes patients who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.

^e Includes patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy; e.g., withdrew consent, loss to follow-up, etc.

The mean increase from baseline in CD4+ cell count was 230 cells/mm³ in patients receiving E/C/F/TAF and 211cells/mm³ in patients receiving E/C/F/TDF (p = 0.024) at Week 48, and 326 cells/mm³ in E/C/F/TAF-treated patients and305 cells/mm³ in E/C/F/TDF-treated patients (p = 0.06) at Week 144.

Clinical efficacy of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg in treatment-naïve patients was also established from a study conducted with emtricitabine and tenofovir alafenamide (10 mg) when given with darunavir (800 mg) and cobicistat as a fixed-dose combination tablet(D/C/F/TAF). In Study GS-US-299-0102, patients were randomised in a 2:1 ratio to receive either fixed-dose combination D/C/F/TAF once daily (n = 103) or darunavir and cobicistat and emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate once daily (n =50). The proportions of patients with plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL and < 20 copies/mL are shown in Table 4.

Table 4: Virological outcomes of Study GS-US-299-0102 at Week 24 and 48^a

	Week 24		Week 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat and emtricitabine /Tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat and Emtricitabine /Tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	75%	74%	77%	84%
Treatment difference	3.3% (95% CI: -11.4% to 18.1%)		-6.2% (95% CI: -19.9% to 7.4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL ^b	20%	24%	16%	12%
No virologic data at Week 48 window	5%	2%	8%	4%
Discontinued study drug due to AE or death ^c	1%	0%	1%	2%
Discontinued study drug due to other reasons and last available HIV-1 RNA < 50copies/mL ^d	4%	2%	7%	2%
Missing data during window but on study drug	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 copies/mL	55%	62%	63%	76%
Treatment difference	-3.5% (95% CI: -19.8% to 12.7%)		-10.7% (95% CI: -26.3% to 4.8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

^a Week 48 window was between Day 294 and 377 (inclusive).

^b Includes patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

^c Includes patients who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.

^d Includes patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy; e.g., with drew consent, loss to follow-up, etc.

HIV-1 infected virologically suppressed patients

In Study GS-US-311-1089, the efficacy and safety of switching from emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate to Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg while maintaining the third antiretroviral agent were evaluated in a randomised, double-blind study of virologically suppressed HIV-1 infected adults (n = 663). Patients must have been stably suppressed (HIV-1 RNA < 50copies/mL) on their baseline regimen for at least 6 months and had HIV-1 with no resistance mutations to emtricitabine or tenofovir alafenamide prior to study entry. Patients were randomised in a 1:1 ratio to either switch to Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg (n =333), or stay on their baseline emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate containing regimen (n = 330). Patients were stratified by the class of the third agent in their prior treatment regimen. At baseline, 46% of patients were receiving emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in combination with a boosted PI and 54% of patients were receiving emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in combination with an un boosted third agent.

Treatment outcomes of Study GS-US-311-1089 through 48 and 96 weeks are presented in Table 5.

Table 5: Virological outcomes of Study GS-US-311-1089 at Weeks 48^a and 96^b

	Week 48		Week 96	
	Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Containing regimen (n = 333)	Emtricitabine/ tenofovirdisoproxil fumarate containing regimen (n = 330)	Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Containing regimen (n = 333)	Emtricitabine/ tenofovirdisoproxil fumarate containing regimen (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	94%	93%	89%	89%
Treatment difference	1.3% (95% CI: -2.5% to 5.1%)		-0.5% (95% CI: -5.3% to 4.4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50copies/mL ^c	< 1%	2%	2%	1%
No virologic data at Week 48 or 96 window	5%	5%	9%	10%
Discontinued study drugdue to AE or death ^d	2%	1%	2%	2%
Discontinued study drug due to other reasons and last available HIV- 1 RNA< 50 copies/mL ^e	3%	5%	7%	9%
Missing data during window but on study drug	< 1%	0	0	< 1%

Proportion (%) of patients with HIV-1 RNA < 50 copies/mL by prior treatment regimen				
Boosted PIs	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Other third agents	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = protease inhibitor

^a Week 48 window was between Day 294 and 377 (inclusive).

^b Week 96 window was between Day 630 and 713 (inclusive).

^c Includes patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 or Week 96 window; patients who discontinued early due to lack or loss of efficacy; patients who discontinued for reasons other than an adverse event (AE), death or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.

^d Includes patients who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.

^e Includes patients who discontinued for reasons other than an AE, death or lack or loss of efficacy; e.g., with drew consent, loss to follow-up, etc.

In Study GS-US-311-1717, patients who were virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on their abacavir/lamivudine containing regimen for at least 6 months were randomised in a 1:1 ratio to either switch to Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg (N=280) while maintaining their third agent at baseline or stay on their baseline abacavir/lamivudine -containing regimen (N=276).

Patients were stratified by the class of the third agent in their prior treatment regimen. At baseline, 30% of patients were receiving abacavir/lamivudine in combination with a boosted protease inhibitor and 70% of patients were receiving abacavir/lamivudine in combination with an unboosted third agent. Virologic success rates at Week 48 were: Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Containing Regimen: 89.7% (227 of 253 subjects); Abacavir/lamivudine Containing Regimen: 92.7% (230 of 248 subjects). At Week 48, switching to a Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg-containing regimen was non-inferior to staying on a baseline abacavir/lamivudine-containing regimen in maintaining HIV-1 RNA < 50 copies/mL.

HIV-1 infected patients with mild to moderate renal impairment

In Study GS-US-292-0112, the efficacy and safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide were evaluated in an open-label clinical study in which 242 HIV-1 infected patients with mild to moderate renal impairment (eGFR_{CG} : 30-69 mL/min) were switched to emtricitabine and tenofovir alafenamide (10 mg) given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. Patients were virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) for at least 6 months before switching.

The mean age was 58 years (range: 24-82), with 63 patients (26%) who were ≥ 65 years of age. Seventy-nine percent were male, 63% were White, 18% were Black, and 14% were Asian. Thirteen percent of patients were identified as Hispanic/Latino. At baseline, median eGFR was 56 mL/min, and 33% of patients had an eGFR from 30 to 49 mL/min. The mean baseline CD4+ cell count was 664 cells/mm³ (range: 126-1,813).

At Week 144, 83.1% (197/237 patients) maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL after switching to emtricitabine and tenofovir alafenamide given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet.

In Study GS-US-292-1825, the efficacy and safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide, given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet were evaluated in a single arm, open-label clinical study in which 55 HIV-1 infected adults with end stage renal disease (eGFR_{CG} < 15 mL/min) on chronic haemodialysis for at least 6 months before switching to emtricitabine and tenofovir alafenamide, given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. Patients were virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) for at least 6 months before switching.

The mean age was 48 years (range 23-64). Seventy-six percent were male, 82% were Black and 18% were White. Fifteen percent of patients identified as Hispanic/Latino. The mean baseline CD4+ cell count was 545 cells/mm³ (range 205-1473). At Week 48, 81.8% (45/55 patients) maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL after switching to Emtricitabine and tenofovir alafenamide, given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. There were no clinically significant changes in fasting lipid laboratory tests in patients who switched.

Patients co-infected with HIV and HBV

In open-label Study GS-US-292-1249, the efficacy and safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide, given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet (E/C/F/TAF), were evaluated in adult patients co-infected with HIV-1 and chronic hepatitis B. Sixty-nine of the 72 patients were on prior TDF-containing antiretroviral therapy. At the start of treatment with E/C/F/TAF, the 72 patients had been HIV-suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) for at least 6 months with or without suppression of HBV DNA and had compensated liver function. The mean age was 50 years (range 28-67), 92% of patients were male, 69% were White, 18% were Black, and 10% were Asian. The mean baseline CD4+ cell count was 636 cells/mm³ (range 263-1498). Eighty-six percent of patients (62/72) were HBV suppressed (HBV DNA < 29 IU/mL) and 42% (30/72) were HBeAg positive at baseline.

Of the patients who were HBeAg positive at baseline, 1/30 (3.3%) achieved seroconversion to anti-HBe at Week 48. Of the patients who were HBsAg positive at baseline, 3/70 (4.3%) achieved seroconversion to anti-HBs Week 48.

At Week 48, 92% of patients (66/72) maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL after switching to emtricitabine and tenofovir alafenamide, given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. The mean change from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was -2 cells/mm³. Ninety-two percent (66/72 patients) had HBV DNA < 29 IU/mL using missing = failure analysis at Week 48. Of the 62 patients who were HBV suppressed at baseline, 59 remained suppressed and 3 had missing data. Of the 10 patients who were not HBV suppressed at baseline (HBV DNA ≥ 29 IU/mL), 7 became suppressed, 2 remained detectable, and 1 had missing data.

There are limited clinical data on the use of E/C/F/TAF in HIV/HBV co-infected patients who are treatment-naïve.

Changes in measures of bone mineral density

In studies in treatment-naïve patients, emtricitabine and tenofovir alafenamide given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet was associated with smaller reductions in bone mineral density (BMD) compared to E/C/F/TDF through 144 weeks of treatment as measured by dual energy X ray absorptiometry (DXA) analysis of hip (mean change: -0.8% vs -3.4%, $p < 0.001$) and lumbar spine (mean change: -0.9% vs -3.0%, $p < 0.001$). In a separate study, emtricitabine and tenofovir alafenamide given with darunavir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet was also associated with smaller reductions in BMD (as measured by hip and lumbar spine DXA analysis) through 48 weeks of treatment compared to darunavir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.

In a study in virologically suppressed adult patients, improvements in BMD were noted through 96 weeks after switching to Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg from a TDF containing regimen compared to minimal changes with maintaining the TDF containing regimen as measured by DXA analysis of hip (mean change from baseline of 1.9% vs -0.3%, $p < 0.001$) and lumbar spine (mean change from baseline of 2.2% vs -0.2%, $p < 0.001$).

In a study in virologically suppressed adult patients, BMD did not change significantly through 48 weeks after switching to Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg from an abacavir/lamivudine containing regimen compared to maintaining the abacavir/lamivudine containing regimen as measured by DXA analysis of hip (mean change from baseline of 0.3% vs 0.2%, $p = 0.55$) and lumbar spine (mean change from baseline of 0.1% vs < 0.1%, $p = 0.78$).

Changes in measures of renal function

In studies in treatment-naïve patients, emtricitabine and tenofovir alafenamide given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet through 144 weeks was associated with a lower impact on renal safety parameters (as measured after 144 weeks treatment by eGFR_{CG} and urine protein to creatinine ratio and after 96 weeks treatment by urine albumin to creatinine ratio) compared to E/C/F/TDF. Through 144 weeks of treatment, no subject discontinued E/C/F/TAF due to a treatment-emergent renal adverse event compared with 12 subjects who discontinued E/C/F/TDF ($p < 0.001$).

In a separate study in treatment-naïve patients, emtricitabine and tenofovir alafenamide given with darunavir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet was associated with a lower impact on renal safety parameters through 48 weeks of treatment compared to darunavir and cobicistat given with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (see also section 4.4).

In a study in virologically suppressed adult patients measures of tubular proteinuria were similar in patients switching to a regimen containing Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg compared to patients who stayed on an abacavir/lamivudine containing regimen at base line. At Week 48, the median percentage change in urine retinol binding protein to creatinine ratio was 4% in the Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg group and 16% in those remaining on an abacavir/lamivudine containing regimen; and in urine beta-2 microglobulin to creatinine ratio it was 4% vs. 5%.

Paediatric population

In Study GS-US-292-0106, the efficacy, safety, and pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir alafenamide were evaluated in an open-label study in which 50 HIV-1 infected, treatment-naïve adolescents received emtricitabine and tenofovir alafenamide (10 mg) given with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet. Patients had a mean age of 15 years (range: 12-17), and 56% were female, 12% were Asian, and 88% were Black. At baseline, median plasma HIV-1 RNA was 4.7 log 10 copies/mL, median CD4+ cell count was 456 cells/mm³ (range: 95-1,110), and median CD4+% was 23% (range: 7-45%). Overall, 22% had baseline plasma HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL. At 48 weeks, 92% (46/50) achieved HIV-1 RNA < 50 copies/mL, similar to response rates in studies of treatment-naïve HIV-1 infected adults. The mean increase from baseline in CD4+ cell count at Week 48 was 224 cells/mm³. No emergent resistance to E/C/F/TAF was detected through Week 48.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of HIV-1 infection (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Emtricitabine is rapidly and extensively absorbed following oral administration with peak plasma concentrations occurring at 1 to 2 hours post-dose. Following multiple dose oral administration of emtricitabine to 20 HIV-1 infected subjects, the (mean ± SD) steady state plasma emtricitabine peak concentrations (C_{max}) were 1.8 ± 0.7 µg/mL and the area-under the plasma concentration-time curve over a 24-hour dosing interval (AUC) was 10.0 ± 3.1 µg•h/mL. The mean steady state plasma trough concentration at 24 hours post-dose was equal to or greater than the mean in vitro IC₉₀ value for anti-HIV-1 activity.

Emtricitabine systemic exposure was unaffected when emtricitabine was administered with food.

Following administration of food in healthy subjects, peak plasma concentrations were observed approximately 1 hour post-dose for tenofovir alafenamide administered as F/TAF (25 mg) or E/C/F/TAF (10 mg). The mean C_{max} and AUC_{last} (mean ± SD) under fed conditions following a single 25 mg dose of tenofovir alafenamide administered in Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg were 0.21 ± 0.13 µg/mL and 0.25 ± 0.11 µg•h/mL, respectively. The mean C_{max} and AUC last following a single 10 mg dose of tenofovir alafenamide administered in E/C/F/TAF were 0.21 ± 0.10 µg/mL and 0.25 ± 0.08 µg•h/mL, respectively.

Relative to fasting conditions, the administration of tenofovir alafenamide with a high fat meal (~800 kcal, 50% fat) resulted in a decrease in tenofovir alafenamide C_{max} (15-37%) and an increase in AUC_{last} (17-77%).

Distribution

In vitro binding of emtricitabine to human plasma proteins was < 4% and independent of concentration over the range of 0.02-200 µg/mL. At peak plasma concentration, the mean plasma to blood drug concentration ratio was ~1.0 and the mean semen to plasma drug concentration ratio was ~ 4.0.

In vitro binding of tenofovir to human plasma proteins is < 0.7% and is independent of concentration over the range of 0.01-25 µg/mL.

Ex vivo binding of tenofovir alafenamide to human plasma proteins in samples collected during clinical studies was approximately 80%.

Biotransformation

In vitro studies indicate that emtricitabine is not an inhibitor of human CYP enzymes. Following administration of [14C]-emtricitabine, complete recovery of the emtricitabine dose was achieved in urine (~86%) and faeces (~14%). Thirteen percent of the dose was recovered in the urine as three putative metabolites. The biotransformation of Emtricitabine includes oxidation of the thiol moiety to form the 3'-sulfoxide diastereomers (~9% of dose) and conjugation with glucuronic acid to form 2'-O-glucuronide (~4% of dose). No other metabolites were identifiable.

Metabolism is a major elimination pathway for tenofovir alafenamide in humans, accounting for > 80% of an oral dose.

In vitro studies have shown that tenofovir alafenamide is metabolised to tenofovir (major metabolite) by cathepsin A in PBMCs (including lymphocytes and other HIV target cells) and macrophages; and by carboxylesterase-1 in hepatocytes.

In vivo, tenofovir alafenamide is hydrolysed within cells to form tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the active metabolite tenofovir diphosphate. In human clinical studies, a 10 mg oral dose of tenofovir alafenamide (given with emtricitabine and elvitegravir and cobicistat) resulted in tenofovir diphosphate concentrations > 4-fold higher in PBMCs and > 90% lower concentrations of tenofovir in plasma as compared to a 245 mg oral dose of tenofovir disoproxil(as fumarate) (given with emtricitabine and elvitegravir and cobicistat).

In vitro, tenofovir alafenamide is not metabolised by CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6. Tenofovir alafenamide is minimally metabolised by CYP3A4. Upon co-administration with the moderate CYP3A inducer probe efavirenz, tenofovir alafenamide exposure was not significantly affected. Following administration of Tenofovir alafenamide, plasma [14C]-radioactivity showed a time-dependent profile with tenofovir alafenamide as the most abundant species in the initial few hours and uric acid in the remaining period.

Elimination

Emtricitabine is primarily excreted by the kidneys with complete recovery of the dose achieved in urine (approximately 86%) and faeces (approximately 14%). Thirteen percent of the emtricitabine dose was recovered in urine as three metabolites. The systemic clearance of emtricitabine averaged 307 mL/min. Following oral administration, the elimination half-life of emtricitabine is approximately 10 hours.

Renal excretion of intact tenofovir alafenamide is a minor pathway with < 1% of the dose eliminated in urine. Tenofovir alafenamide is mainly eliminated following metabolism to tenofovir. Tenofovir alafenamide and tenofovir have a median plasma half-life of 0.51 and 32.37 hours, respectively. Tenofovir is renally eliminated by both glomerular filtration and active tubular secretion.

Pharmacokinetics in special populations

Age, gender, and ethnicity

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to age, gender or ethnicity have been identified for emtricitabine, or tenofovir alafenamide.

Paediatric population

Exposures of emtricitabine and tenofovir alafenamide (given with elvitegravir and cobicistat) achieved in 24 paediatric patients aged 12 to < 18 years who received emtricitabine and tenofovir alafenamide given with elvitegravir and cobicistat in Study GS-US-292-0106 were similar to exposures achieved in treatment-naïve adults (Table 6).

Table 6: Pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir alafenamide in antiretroviral-naïve adolescents and adults

	Adolescents			Adults		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/mL)	14,424.4 (23.9)	242.8 (57.8)	275.8 (18.4)	11,714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C _{max} (ng/mL)	2,265.0 (22.5)	121.7 (46.2)	14.6 (20.0)	2,056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26.1)
C _{tau} (ng/mL)	102.4 (38.9) b	N/A	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	N/A	10.6 (28.5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate

FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TFV = tenofovir

N/A = not applicable

Data are presented as mean (%CV).

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

^b n = 23 adolescents (GS-US-292-0106, population PK analysis)

^c n = 539 (TAF) or 841 (TFV) adults (GS-US-292-0111 and GS-US-292-0104, population PK analysis).

Renal impairment

No clinically relevant differences in tenofovir alafenamide, or tenofovir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and patients with severe renal impairment (estimated CrCl > 15 mL/min and < 30 mL/min) in a Phase 1 study of tenofovir alafenamide. In a separate Phase 1 study of emtricitabine alone, mean systemic emtricitabine exposure was higher in patients with severe renal impairment (estimated CrCl < 30 mL/min) (33.7 µg•h/mL) than in subjects with normal renal function (11.8 µg•h/mL). The safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide has not been established in patients with severe renal impairment (estimated CrCl ≥ 15 mL/min and < 30 mL/min).

Exposures of emtricitabine and tenofovir in 12 patients with end stage renal disease (estimated CrCl < 15 mL/min) on chronic haemodialysis who received emtricitabine and tenofovir alafenamide in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet (E/C/F/TAF) in Study GS-US-292-1825 were significantly higher than in patients with normal renal function. No clinically relevant differences in tenofovir alafenamide pharmacokinetics were observed in patients with end stage renal disease on chronic haemodialysis as compared to those with normal renal function. There were no new safety issues in patients with end stage renal disease on chronic haemodialysis receiving emtricitabine and tenofovir alafenamide, in combination with elvitegravir and cobicistat as a fixed-dose combination tablet (see section 4.8).

There are no pharmacokinetic data on emtricitabine or tenofovir alafenamide in patients with end stage renal disease (estimated CrCl < 15 mL/min) not on chronic haemodialysis. The safety of emtricitabine and tenofovir alafenamide has not been established in these patients.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of emtricitabine have not been studied in subjects with hepatic impairment; however, Emtricitabine is not significantly metabolised by liver enzymes, so the impact of liver impairment should be limited.

Clinically relevant changes in the pharmacokinetics of tenofovir alafenamide or its metabolite tenofovir were not observed in patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, total plasma concentrations of tenofovir alafenamide and tenofovir are lower than those seen in subjects with normal hepatic function. When corrected for protein binding, unbound (free) plasma concentrations of tenofovir alafenamide in severe hepatic impairment and normal hepatic function are similar.

Hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection

The pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir alafenamide have not been fully evaluated in patients co-infected with HBV and/or HCV.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data on emtricitabine reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. Emtricitabine has demonstrated low carcinogenic potential in mice and rats.

Non-clinical studies of tenofovir alafenamide in rats and dogs revealed bone and kidney as the primary target organs of toxicity. Bone toxicity was observed as reduced BMD in rats and dogs at tenofovir exposures at least four times greater than those expected after administration of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg. A minimal infiltration of histiocytes was present in the eye in dogs at tenofovir alafenamide and tenofovir exposures of approximately 4 and 17 times greater, respectively, than those expected after administration of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg.

Tenofovir alafenamide was not mutagenic or clastogenic in conventional genotoxicity assays.

Because there is a lower tenofovir exposure in rats and mice after the administration of tenofovir alafenamide compared to tenofovir disoproxil fumarate, carcinogenicity studies and a rat peri-postnatal study were conducted only with Tenofovir disoproxil fumarate. No special hazard for humans was revealed in conventional studies of carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development. Reproductive toxicity studies in rats and rabbits showed no effects on mating, fertility, pregnancy or foetal parameters. However, tenofovir disoproxil fumarate reduced the viability index and weight of pups in a peri-postnatal toxicity study at maternally toxic doses.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate.

Film-coating:

Opadry II White 85F18422 contains Polyvinyl alcohol, Titanium oxide, Poly ethylene glycol/Macrogol and Talc.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

Please refer outer carton for expiry date.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets are available in HDPE container containing 30's and 90's count packs.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Manufactured by:

APL Health Care Limited (Unit IV)
Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,
Menakuru (V), Naidupeta (M),
Tirupati District, Andhra Pradesh, India.

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: 24.05.2024

Dobataf-EM is manufactured under a license from Gilead Sciences Inc and Medicines Patent Pool.

Any other use is not authorized.

NDC 59651-281-30

NDC 59651-581-90

POM

PATIENT INFORMATION LEAFLET

Dobataf-EM

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- **Keep this leaflet. You may need to read it again.**
- If you have any further questions, please ask your doctor
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it onto others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- **If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.**

In this leaflet:

1. **What Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets and what it is used for**
2. **Before you take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets**
3. **How to take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets?**
4. **Possible side effects of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets**
5. **How to store Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets**
6. **Further information**

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

Each film-coated tablet contains 200 mg of Emtricitabine and 25 mg of Tenofovir Alafenamide (equivalent to 28 mg of Tenofovir Alafenamide Fumarate).

Emtricitabine is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and nucleoside analogue of 2'-deoxycytidine. Emtricitabine is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate inhibits HIV replication through incorporation into viral deoxyribonucleic acid (DNA) by the HIV reverse transcriptase (RT), which results in DNA chain-termination. Emtricitabine has activity against HIV-1, HIV-2, and HBV.

Tenofovir alafenamide is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) and phosphonamide prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide is permeable into cells and due to increased plasma stability and intracellular activation through hydrolysis by cathepsin A, tenofovir alafenamide is more efficient than tenofovir disoproxil fumarate in concentrating tenofovir in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) or HIV target cells including lymphocytes and macrophages. Intracellular tenofovir is subsequently phosphorylated to the pharmacologically active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV replication through incorporation into viral DNA by the HIV RT, which results in DNA chain-termination.

Tenofovir has activity against HIV-1, HIV-2, and HBV.

The Marketing Authorisation Holder for Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets is:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets are manufactured by:

APL Healthcare Limited,
(Unit- IV), Plot No.16, APIIC Multi Products
SEZ, Menakuru Village, Naidupeta Mandal
Tirupati District,
Andhra Pradesh, India.

1. What Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets and what it is used for

- emtricitabine, an antiretroviral medicine of a type known as a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)
- tenofovir alafenamide, an antiretroviral medicine of a type known as a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI)

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets blocks the action of the reverse transcriptase enzyme, which is essential for the virus to multiply. Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg tablets therefore, reduces the amount of HIV in your body.

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets in combination with other medicines is for the treatment of human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents 12 years of age and older, who weigh at least 35 kg.

2. Before you take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

Do not take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

- If you are allergic to emtricitabine, tenofovir alafenamide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 of this leaflet).

Warnings and precautions

You must remain under the care of your doctor while taking emtricitabine, tenofovir alafenamide.

You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people. This medicine is not a cure for HIV infection. While taking emtricitabine, tenofovir alafenamide you may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection.

Talk to your doctor before taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets:

- If you have liver problems or have suffered liver disease, including hepatitis. Patients with liver disease including chronic hepatitis B or C, who are treated with anti retrovirals, have a higher risk of severe and potentially fatal liver complications. If you have hepatitis B infection, your doctor will carefully consider the best treatment regimen for you.
If you have hepatitis B liver infections, problems may become worse after you stop taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets. Do not stop taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets without talking to your doctor: see section 3, Do not stop taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets.
- Your doctor may choose to not prescribe Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets to you if your virus has a certain resistance mutation, as Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets may not be able to reduce the amount of HIV in your body as effectively.
- If you have had kidney disease or if tests have shown problems with your kidneys. Your doctor may order blood tests to monitor how your kidneys work when starting and during treatment with Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets.

While you are taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

Once you start taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets, look out for:

- *Signs of inflammation or infection*
- *Joint pain, stiffness or bone problems*

→ If you notice any of these symptoms, tell your doctor immediately. For more information see section 4, possible side effects.

Although kidney problems have not been observed with Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets, there is a possibility that you may experience kidney problems when taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets over a long period of time (see Warnings and precautions).

Children and adolescents

Do not give this medicine to children aged 11 years or under, or weighing less than 35 kg. The use of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets in children aged 11 years or under has not yet been studied.

Other medicines and Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets may interact with other medicines. As a result, the amounts of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets or other medicines in your blood may change. This may stop your medicines from working properly, or may make any side effects worse. In some cases, your doctor may need to adjust your dose or check your blood levels.

Medicines used in treating hepatitis B infection:

You should not take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets with medicines containing:

- tenofovir alafenamide
- tenofovir disoproxil
- lamivudine
- adefovir dipivoxil

→ **Tell your doctor if you are taking any of these medicines.**

Other types of medicine:

Talk to your doctor if you are taking:

- **antibiotics**, used to treat bacterial infections including tuberculosis, containing:
- rifabutin, rifampicin, and rifapentine

- **antiviral** medicines used to treat HIV:
 - emtricitabine and tipranavir
- **anticonvulsants**, used to treat epilepsy, such as:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital and phenytoin
- **herbal remedies** used to treat depression and anxiety containing:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

→ **Tell your doctor if you are taking these or any other medicines.** Do not stop your treatment without contacting your doctor.

Pregnancy and breast-feeding

- If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
- Tell your doctor immediately if you become pregnant and ask about the potential benefits and risks of your antiretroviral therapy to you and your child.

If you have taken Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets during your pregnancy, your doctor may request regular blood tests and other diagnostic tests to monitor the development of your child. In children whose mothers took NRTIs during pregnancy, the benefit from the protection against HIV outweighed the risk of side effects.

Do not breast-feed during treatment with Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets. This is because one of the active substances in this medicine passes into breast milk. It is recommended that you do not breast-feed to avoid passing the virus to the baby through breast milk.

Driving and using machines

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets can cause dizziness. If you feel dizzy when taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets, do not drive and do not use any tools or machines.

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets?

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is:

Adults: one tablet each day, with or without food

Adolescents 12 years of age and older, who weigh at least 35 kg: one tablet each day with or without food

It is recommended not to chew or crush the tablet due to the bitter taste.

If you have difficulty swallowing the tablet whole, you can split it in half. Take both halves of the tablet one after the other to get the full dose. Do not store the split tablet.

Always take the dose recommended by your doctor. This is to make sure that your medicine is fully effective, and to reduce the risk of developing resistance to the treatment. Do not change the dose unless your doctor tells you to.

If you are on dialysis, take your daily dose of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets following completion of dialysis.

If you take more Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets than you should

If you take more than the recommended dose of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets you may be at higher risk of side effects of this medicine (see section 4, Possible side effects).

Contact your doctor or nearest emergency department immediately for advice. Keep the tablet bottle with you so that you can show what you have taken.

If you forget to take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

It is important not to miss a dose of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets.

If you do miss a dose:

- **If you notice within 18 hours** of the time you usually take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets, you must take the tablet as soon as possible. Then take the next dose as usual.
- **If you notice 18 hours or more** after the time you usually take Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets, then do not take the missed dose. Wait and take the next dose at your usual time.

If you vomit less than 1 hour after taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets, take another tablet.

Do not stop taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

Do not stop taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets without talking to your doctor. Stopping Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets can seriously affect how well future treatment works. If Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets is stopped for any reason, speak to your doctor before you restart taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets.

When your supply of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets starts to run low, get more from your doctor or pharmacist. This is very important because the amount of virus may start to increase if the medicine is stopped for even a few days. The disease may then become harder to treat.

If you have both HIV infection and hepatitis B, it is very important not to stop taking Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets without talking to your doctor first. You may require blood tests for several months after stopping treatment. In some patients with advanced liver disease or cirrhosis, stopping treatment may lead to worsening of hepatitis, which may be life-threatening.

→ **Tell your doctor immediately** about new or unusual symptoms after you stop treatment, particularly symptoms you associate with hepatitis B infection.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects of Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible serious side effects: tell a doctor immediately

- Any signs of inflammation or infection. In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and who have had opportunistic infections in the past (infections that occur in people with a weak immune system), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after antiretroviral treatment is started. It is thought that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms.
- Autoimmune disorders (the immune system attacks healthy body tissue), may also occur after you start taking medicines for HIV infection. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment. Look out for any symptoms of infection or other symptoms such as:
 - Muscle weakness
 - Weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body
 - Palpitations, tremor or hyperactivity.

→ If you notice the side effects described above, tell your doctor immediately.

Very common side effects

(may affect more than 1 in 10 people)

- feeling sick (nausea)

Common side effects

(may affect up to 1 in 10 people)

- abnormal dreams
- headache
- dizziness
- diarrhoea
- vomiting
- stomach pain
- wind (flatulence)
- rash
- tiredness (fatigue)

Uncommon side effects

(may affect up to 1 in 100 people)

- low red blood cell count (anaemia)
- problems with digestion resulting in discomfort after meals (dyspepsia)
- swelling of the face, lips, tongue or throat (angioedema)
- itching (pruritus)
- hives (urticaria)
- joint pain (arthralgia)

→ If any of the side effects get serious tell your doctor.

Other effects that may be seen during HIV treatment

The frequency of the following side effects is not known (frequency cannot be estimated from the available data).

- **Bone problems.** Some patients taking combination antiretroviral medicines such as Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). Taking this type of medicine for a long time, taking corticosteroids, drinking alcohol, having a very weak immune system, and being overweight, may be some of the many risk factors for developing this disease. Signs of osteonecrosis are:

- joint stiffness
- joint aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder)
- difficulty with movement

→ If you notice any of these symptoms tell your doctor.

During HIV therapy there may be an increase in weight and in levels of blood lipids and glucose. This is partly linked to restored health and life style, and in the case of blood lipids sometimes to the HIV medicines themselves. Your doctor will test for these changes.

5. How to store Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

Do not store above 30°C. Keep out of the reach and sight of children. Store in the original container

Do not use Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets after the expiry date which is stated on the pack.

Exposure of this product to high humidity outside the original container for longer than 2 weeks is not recommended.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Further Information

What Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets contains

Each film-coated tablet contains 200 mg of Emtricitabine and 25 mg of Tenofovir Alafenamide (equivalent to 28 mg of Tenofovir Alafenamide Fumarate).

The other ingredients in the tablets are Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate.

Opadry II White 85FI8422 contains Polyvinyl alcohol, Titanium oxide, Polyethylene glycol/Macrogol and Talc.

What Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets looks like and contents of the pack

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets are White to off-white, Capsule-shaped, biconvex, debossed with “ET” on one side and plain on the other side.

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets are available in HDPE container containing 30's and 90's count packs.

Reporting of side effects

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

“If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com”.

This leaflet was last approved on 31.05.2024.

Dobataf-EM is manufactured under a license from Gilead Sciences Inc and Medicines Patent Pool.

Any other use is not authorized.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
Dobataf-EM
Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg
R_x seulement

[Aller au Contenu](#)



1 DÉNOMINATION DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI

Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (ce qui équivaut à 28 mg de ténofovir alafénamide fumarate).

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sont blancs à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, portant l'inscription "ET" sur une face et uni sur l'autre.

4 PARTICULARITÉS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'infection par le VIH-1

Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 35 kg.

Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux autres que les inhibiteurs de protéase qui nécessitent un inhibiteur du CYP3A, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 25 kg et moins de 35 kg.

Prophylaxie pré-exposition au VIH-1 (PrEP)

Emtricitabine 200 mg et le ténofovir alafénamide 25 mg sont indiqués chez les adultes et les adolescents à risque pesant au moins 35 kg en prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par acquisition sexuelle, à l'exclusion des personnes à risque lors de rapports vaginaux réceptifs. Les personnes doivent avoir un test VIH-1 négatif immédiatement avant d'initier l'Emtricitabine 200 mg et le Tenofovir Alafenamide 25 mg pour la PrEP VIH-1. [voir Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions d'emploi].

Limitations d'utilisation :

L'indication ne comprend pas l'utilisation d'Emtricitabine 200 mg et de Tenofovir Alafenamide 25 mg chez les personnes à risque de contracter le VIH-1 lors de rapports vaginaux réceptifs car l'efficacité dans cette population n'a pas été évaluée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Test lors de l'initiation et pendant l'utilisation de l'Emtricitabine 200 mg et du Tenofovir Alafenamide 25 mg pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la PrEP VIH-1

Avant ou lors de l'initiation de l'Emtricitabine 200 mg et du Tenofovir Alafenamide 25 mg, tester les individus pour une infection par le virus de l'hépatite B.

Avant ou lors de l'initiation de l'Emtricitabine 200 mg et du Tenofovir Alafenamide 25 mg, et pendant l'utilisation de l'Emtricitabine 200 mg et du Tenofovir Alafenamide 25 mg selon un calendrier cliniquement approprié, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les individus. Chez les personnes atteintes de maladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique. [voir Mises en garde et précautions d'emploi]

Dépistage du VIH-1 chez les personnes recevant de l'Emtricitabine 200 mg et du Tenofovir Alafenamide 25 mg pour la PrEP VIH-1

Effectuer un dépistage de l'infection par le VIH-1 chez tous les individus immédiatement avant de commencer l'Emtricitabine 200 mg et le Tenofovir Alafenamide 25 mg pour la PrEP VIH-1 et au moins une fois tous les 3 mois pendant le traitement par Emtricitabine 200 mg et Tenofovir Alafenamide 25 mg, et lors du diagnostic de toute autre infection sexuellement transmissible (IST). [voir Indications thérapeutiques, Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi].

Si l'on soupçonne une exposition récente (<1 mois) au VIH-1 ou si des symptômes cliniques correspondant à une infection aiguë par le VIH-1 sont présents, utiliser un test approuvé ou autorisé par la FDA comme aide au diagnostic d'une infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg

Emtricitabine 200 mg et Tenofovir Alafenamide 25 mg est une association de deux médicaments à dose fixe contenant 200 mg d'emtricitabine (FTC) et 25 mg de ténofovir alafenamide (TAF). La posologie recommandée d'Emtricitabine 200 mg et de Tenofovir Alafenamide 25 mg pour le traitement du VIH-1 est d'un comprimé pris par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture chez : les adultes et les enfants ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml par minute ; ou les adultes ayant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml par minute qui reçoivent une hémodialyse chronique. Les jours d'hémodialyse, administrer la dose quotidienne d'Emtricitabine 200 mg et de Tenofovir Alafenamide 25 mg après la fin du traitement par hémodialyse.

Pour des recommandations posologiques spécifiques pour les agents tiers co-administrés, se référer à leurs informations de prescription respectives.

La sécurité et l'efficacité de l'Emtricitabine 200 mg et du Tenofovir Alafenamide 25 mg co-administrés avec un inhibiteur de la protéase du VIH-1 administré avec soit du ritonavir soit du cobicistat n'ont pas été établies chez :

- les sujets pédiatriques pesant moins de 35 kg ; ou
- les sujets adulte avec une clairance de créatinine en dessous de 15 ml par minute, avec ou sans hémodialyse.

Dosage recommandé pour la PrEP VIH-1 chez les adultes et les adolescents pesant au moins 35 kg

La posologie de l'Emtricitabine 200 mg et du Tenofovir Alafenamide 25 mg pour la PrEP VIH-1 est d'un comprimé (contenant 200 mg de FTC et 25 mg de TAF) une fois par jour pris par voie orale avec ou sans nourriture chez les personnes non infectées par le VIH-1 :

- adultes et adolescents pesant au moins 35 kg et ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml par minute ; ou
- les adultes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml par minute et qui sont sous hémodialyse chronique. Les jours d'hémodialyse, administrer la dose quotidienne d'Emtricitabine 200 mg et de Tenofovir Alafenamide 25 mg après la fin du traitement par hémodialyse.

Non recommandé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale grave pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la PrEP du VIH-1

L'Emtricitabine 200 mg et le Tenofovir Alafenamide 25 mg ne sont pas recommandés chez les personnes présentant :

- insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée entre 15 et moins de 30 ml par minute) ; ou
- insuffisance rénale terminale (IRT ; clairance de la créatinine estimée inférieure à 15 ml par minute) qui ne reçoivent pas d'hémodialyse chronique.

Mode d'administration

Voie orale.

Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg doit être pris une fois par jour avec ou sans nourriture. En raison du goût amer, il est recommandé que le comprimé pelliculé ne soit pas croqué ou écrasé.

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

4.3 Contre-indications

Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg pour la PrEP VIH-1 sont contre-indiqués chez les personnes dont le statut VIH-1 est inconnu ou positif.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduit substantiellement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un

risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

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

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

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

Le ténofovir alafénamide est actif contre le virus de l'hépatite B (VHB). L'arrêt du traitement par les comprimés emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement

Maladie hépatique

La sécurité et l'efficacité des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies.

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Pour les lipides, il existe dans certains cas des preuves de l'effet du traitement, tandis que pour la prise de poids, il n'y a pas de preuves solides permettant de l'associer à un traitement particulier. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero

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

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

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

Patients dont le VIH-1 est porteur de mutations

L'utilisation des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg doit être évitée chez les patients précédemment traités par des antirétroviraux dont le VIH-1 est porteur de la mutation K65R.

Trithérapie d'analogues nucléosidiques

Des taux élevés d'échec virologique et l'apparition d'une résistance à un stade précoce ont été signalés lorsque le ténofovir disoproxil a été associé à la lamivudine et à l'abacavir ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine dans le cadre d'un traitement en prise quotidienne unique. Par conséquent, les mêmes problèmes peuvent être observés si les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sont administrés avec un troisième analogue nucléosidique.

Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg ou tout autre traitement antirétroviral, une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Ostéonécrose

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

Néphrotoxicité

Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu.

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant, ou à l'instauration du traitement par les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg. Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale est également recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique, l'arrêt des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg doit être envisagé chez les patients présentant une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de tubulopathie rénale proximale.

Patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg doivent en général être évités, mais peut être utilisés chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 4.2). Dans une étude portant sur l'emtricitabine+ le ténofovir alafénamide en association avec l'élvitagravir + le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe en comprimé (E/C/F/TAF) chez des adultes infectés par le VIH-1 atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique, l'efficacité a été maintenue jusqu'à 48 semaines, mais l'exposition à l'emtricitabine était significativement plus élevée que chez les patients dont la fonction rénale était normale. Bien qu'aucun nouveau problème de sécurité n'ait été identifié, les conséquences d'une exposition accrue à l'emtricitabine restent incertaines.

Co-administration d'autres médicaments

La co-administration des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg avec certains anticonvulsivants (p. ex., carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne), certains antimycobactériens (p. ex., rifampicine, rifabutine, rifapentine), le millepertuis et les inhibiteurs de protéase (IP) du VIH autres que l'atazanavir, le lopinavir et le darunavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg ne doivent pas être administrés conjointement avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de l'emtricitabine, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Excipients

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

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

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

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg ne doivent pas être administré conjointement avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de l'emtricitabine, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Emtricitabine

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

Ténofovir alafénamide

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

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

Autres interactions

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

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

Tableau 1 : Interactions entre les composants individuels des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques ¹	Effets sur la concentration des médicaments. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, C _{max} , C _{min} ²	Recommandation concernant la co-administration avec les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole Itraconazole	Interaction avec l'un ou l'autre des composants des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide est attendue en cas de co-administration de kétoconazole ou d'itraconazole, qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp.	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour.
Fluconazole Isavuconazole	Interaction avec l'un ou l'autre des composants des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide non étudiée. La co-administration de fluconazole ou d'isavuconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide.	Doser les comprimés d'Emtricitabine et de Tenofovir Alafenamide en fonction de l'antirétroviral concomitant.
Antimycobactériens		
Rifabutine Rifampicine Rifapentine	Interaction avec l'un ou l'autre des composants des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide non étudiée. La co-administration de rifampicine, de rifabutine et de rifapentine, qui sont toutes des inducteurs de la P-gp, peut provoquer une baisse des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique ainsi que l'apparition de résistance.	La co-administration des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et de rifabutine, de rifampicine ou de rifapentine n'est pas recommandée.
Médicaments anti-virus de l'hépatite C		
Lédipasvir (90 mg 1×jour)/sofosbuvir (400 mg 1×jour), emtricitabine (200 mg 1×jour)/ténofovir alafénamide (10 mg 1×jour) ³	<i>Lédipasvir :</i> ASC: ↑ 79%, C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% <i>Sofosbuvir :</i> ASC: ↑ 47%, C _{max} : ↑ 29% <i>Sofosbuvir métabolite GS-331007 :</i> ASC: ↑ 48%, C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% <i>Emtricitabine :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Ténofovir alafénamide :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie du lédipasvir ou du sofosbuvir n'est nécessaire. Doser les comprimés d'Emtricitabine et de Tenofovir Alafenamide en fonction de l'antirétroviral concomitant.

Lédipasvir (90 mg 1×/jour)/sofosbuvir (400 mg 1×/jour), emtricitabine (200 mg 1×/jour) /ténofovir alafénamide (25mg1×/jour) ⁴	<i>Lédipasvir :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Sofosbuvir :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Sofosbuvir métabolite GS-331007 :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Emtricitabine :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Ténofovir alafénamide :</i> ASC: ↑ 32%, C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie du lédipasvir ou du sofosbuvir n'est nécessaire. Doser les comprimés d'Emtricitabine et de Tenofovir Alafenamide en fonction de l'antirétroviral concomitant.
Sofosbuvir (400 mg 1×/jour)/velpatasvir (100 mg 1×/jour),emtricitabine (200 mg 1×/jour)/ténofovir alafénamide(10 mg 1×/jour) ³	<i>Sofosbuvir :</i> ASC: ↑ 37%, C _{max} : ↔ <i>Sofosbuvir métabolite GS-331007 :</i> ASC: ↑ 48%, C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 58% <i>Velpatasvir :</i> ASC: ↑ 50%, C _{max} : ↑ 30% C _{min} : ↑ 60% <i>Emtricitabine :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ <i>Ténofovir alafénamide :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↓ 20%	Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprèvir n'est nécessaire. Doser les comprimés d'Emtricitabine et de Tenofovir Alafenamide en fonction de l'antirétroviral concomitant.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400 mg/100 mg/100 mg +100 mg 1×/jour) ^{7/} emtricitabine (200 mg 1×/jour)/ténofovir alafénamide (10 mg1×/jour) ³	<i>Sofosbuvir :</i> ASC: ↔ C _{max} : ↑ 27% <i>Sofosbuvir métabolite GS-331007 :</i> ASC: ↑ 43% C _{max} : ↔ <i>Velpatasvir :</i> ASC:↔, C _{min} : ↑ 46% C _{max} : ↔ <i>Voxilaprèvir :</i> ASC: ↑ 171%, C _{min} : ↑ 350% C _{max} : ↑ 92% <i>Emtricitabine :</i> ASC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Ténofovir alafénamide :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir(400 mg/100 mg/100 mg +100 mg 1×/jour) ^{7/} emtricitabine (200 mg 1×/jour)/ténofovir alafénamide (25 mg1×/jour) ⁴	<i>Sofosbuvir :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Sofosbuvir métabolite GS-331007 :</i> ASC: ↔, C _{min} : ↔ <i>Velpatasvir :</i> ASC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Voxilaprèvir :</i> ASC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ <i>Emtricitabine :</i> ASC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} :↔ <i>Ténofovir alafénamide :</i> ASC: ↑ 52%, C _{max} : ↑ 32%	Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprèvir n'est nécessaire. Doser les comprimés d'Emtricitabine et de Tenofovir Alafenamide en fonction de l'antirétroviral concomitant.
ANTIRÉTROVIRAUX		
Inhibiteurs de protéase du VIH		
Atazanavir/cobicistat(300 mg/150 mg 1×/jour),ténofovir alafénamide (10 mg)	<i>Ténofovir alafénamide :</i> ASC: ↑ 75%, Cmax: ↑ 80% <i>Atazanavir :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg1×/jour), ténofovir alafénamide(10 mg)	<i>Ténofovir alafénamide :</i> ASC: ↑ 91%, C _{max} : ↑ 77% <i>Atazanavir :</i> ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} :↔	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour.

Darunavir/cobicistat (800/150 mg1×/jour), ténofovir alafénamide(25 mg 1×/jour) ⁵	<i>Ténofovir alafénamide</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Ténofovir</i> : ASC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% <i>Darunavir</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg1×/jour), ténofovir alafénamide(10 mg 1×/jour)	<i>Ténofovir alafénamide</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Ténofovir</i> : ASC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% <i>Darunavir</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg1×/jour), ténofovir alafénamide (10 mg 1×/jour)	<i>Ténofovir alafénamide</i> : ASC: ↑ 47%, C _{max} : ↑ 119% <i>Lopinavir</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour.
Tipranavir/ritonavir	Interaction avec l'un ou l'autre des composants des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide non étudiée. Le tipranavir/ritonavir entraîne une induction de la P-gp. Une diminution de l'exposition au ténofovir alafénamide est attendue en cas d'utilisation de tipranavir/ritonavir en association avec les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.	La co-administration avec les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide n'est pas recommandée
Autres inhibiteurs de protéase	Les effets ne sont pas connus.	Aucune donnée permettant d'établir des recommandations posologiques n'est disponible concernant la co-administration avec d'autres inhibiteurs de protéase.
Autres antirétroviraux contre le VIH		
Dolutégravir (50 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (10 mg1×/jour) ³	<i>Ténofovir alafénamide</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Dolutégravir</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↔	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/25 mg une fois par jour.
Rilpivirine (25 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (25 mg1×/jour)	<i>Ténofovir alafénamide</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔ <i>Rilpivirine</i> : ASC: ↔, C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/25 mg une fois par jour.
Éfavirenz (600 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (40 mg1×/jour) ⁴	<i>Ténofovir alafénamide</i> : ASC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/25 mg une fois par jour.
Maraviroc Névirapine Raltégravir	Interaction avec l'un ou l'autre des composants des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide non étudiée. Aucun effet du maraviroc, de la névirapine ou du raltégravir sur l'exposition au ténofovir alafénamide n'est attendu, et aucun effet du ténofovir alafénamide n'est attendu sur les voies de métabolisation et d'excrétion du maraviroc, de la névirapine ou du raltégravir.	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/25 mg une fois par jour.
ANTICONVULSIVANTS		
Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction avec l'un ou l'autre des composants des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide non étudiée. La co-administration d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne, qui sont tous des inducteurs de la P-gp, peut provoquer une baisse des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique ainsi que l'apparition de résistance.	La co-administration des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne n'est pas recommandée.
Carbamazépine (allant de 100 mg à 300 mg 2×/jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide (200 mg/25 mg1×/jour) ^{5,6}	<i>Ténofovir alafénamide</i> : ASC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% La co-administration de carbamazépine, un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide, ce qui peut par conséquent provoquer une perte de l'effet thérapeutique ainsi que l'apparition de résistance.	La co-administration des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et de carbamazépine n'est pas recommandée.
ANTIDÉPRESSEURS		

Sertraline (50 mg 1×/jour), ténofovir alafénamide (10 mg1×/jour) ³	Ténofovir alafénamide : ASC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraline : ASC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Aucune adaptation de la posologie de sertraline n'est nécessaire. Doser les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide en fonction du traitement antirétroviral concomitant
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (Hypericum perforatum)	Interaction avec l'un ou l'autre des composants des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide non étudiée. La co-administration de millepertuis, un inducteur de la P-gp, peut provoquer une baisse des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide et, par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique ainsi que l'apparition de résistance.	La co-administration des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et de millepertuis n'est pas recommandée.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine	Interaction avec l'un ou l'autre des composants des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide est attendue en cas de co-administration de ciclosporine, un puissant inhibiteur de la P-gp.	La dose recommandée des comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est de 200/10 mg une fois par jour.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate (0,180/0,215/0,250 mg 1×/jour), éthinyloestradiol (0,025 mg1×/jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide (200/25 mg 1×/jour) ⁵	Norelgestromine : ASC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel : ASC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Éthinylestradiol : ASC: ↔, C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de norgestimate/éthinyloestradiol n'est nécessaire. Doser les comprimés d'Emtricitabine et de Tenofovir Alafenamide en fonction de l'antirétroviral concomitant.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam administré par voie orale (dose unique de 2,5 mg),ténofovir alafénamide (25 mg1×/jour)	Midazolam : ASC: ↔, C _{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie de midazolam n'est nécessaire. Doser les comprimés d'Emtricitabine et de Tenofovir Alafenamide en fonction de l'antirétroviral concomitant.
Midazolam administré par voie intraveineuse (dose unique de 1 mg), ténofovir alafénamide(25 mg 1×/jour)	Midazolam : ASC: ↔, C _{max} : ↔	

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

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

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

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

⁵ Étude menée avec les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne doivent être utilisés lors de la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

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

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur nourrisson quelles que soient les circonstances.

Fertilité

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

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

Les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements par les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables figurant dans le tableau 2 sont présentés par classe de systèmes d’organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 2 : liste des effets indésirables ¹

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	anémie ²
Affections psychiatriques	
Fréquent :	rêves anormaux
Affections du système nerveux	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences
Peu fréquent :	dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	rash
Peu fréquent :	angioedème ^{3, 4} , prurit, urticaire ⁴
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d’administration	
Fréquent :	fatigue

¹ À l’exception de l’angioedème, de l’anémie et de l’urticaire (voir les notes 2, 3 et 4), tous les effets indésirables ont été identifiés dans le cadre des études menées avec les produits contenant F/TAF. Les fréquences sont issues des études cliniques de phase 3 menées avec l’association E/C/F/TAF chez 866 patients adultes naïfs de traitement sur 144 semaines (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111).

² Cet effet indésirable n’a pas été observé lors des études cliniques menées avec les produits contenant l’association F/TAF mais il a été identifié lors d’études cliniques ou après commercialisation pour l’emtricitabine en association avec d’autres antirétroviraux.

³ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des produits contenant de l’emtricitabine.

⁴ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des produits contenant du ténofovir alafénamide.

Description de certains effets indésirables particuliers

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l’instauration du traitement par association d’antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L’apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l’hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d’apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l’initiation du traitement.

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.

Modifications des paramètres biologiques lipidiques

Dans les études menées chez des patients naïfs de tout traitement, des augmentations par rapport à l’initiation du traitement ont été observées dans les groupes ayant reçu un traitement contenant du fumarate de ténofovir alafénamide et du fumarate de ténofovir disoproxil à la semaine 144 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun : le cholestérol total, le cholestérol LDL et HDL direct et les triglycérides. L’augmentation médiane de ces paramètres entre l’initiation du traitement et la semaine 144 a été plus importante dans le groupe traité par E/C/F/TAF que dans le groupe traité par 150 mg d’élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d’emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) (p < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL et HDL direct et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre cholestérol total et cholestérol HDL entre l’initiation du traitement et la semaine 144 a été de 0,2 (-0,3 ; 0,7) dans le groupe traité par E/C/F/TAF et de 0,116 (-0,4 ; 0,6) dans le groupe traité par E/C/F/TDF (p = 0,006 pour la différence entre les groupes de traitement).

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

Lors d’une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés ayant changé d’un traitement par abacavir/lamivudine pour les comprimés d’emtricitabine et de ténofovir alafénamide tout en conservant le troisième agent antirétroviral (étude GS-US-311-1717), des modifications minimales des paramètres lipidiques ont été observées.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d’un traitement antirétroviral.

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

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

La sécurité de l’emtricitabine et du ténofovir alafénamide a été évaluée pendant 48 semaines dans une étude clinique en ouvert, à bras unique (GS-US-292-1825) pendant laquelle 55 patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés et atteints d’une insuffisance rénale terminale (DFGe CG < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique ont reçu l’emtricitabine et le ténofovir alafénamide en association avec l’élvitégravir et le cobicistat sous forme d’association à dose fixe

en comprimé. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique recevant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec de l'élvitégravir et du cobicistat en association à dose fixe en comprimé.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide [E/C/F/TAF]) a été évaluée chez 72 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249), jusqu'à la semaine 48, au cours de laquelle les patients sont passés d'un autre traitement antirétroviral (qui comprenait du fumarate de ténofovir disoproxil [TDF] pour 69 des 72 patients) à l'association E/C/F/TAF. En se basant sur ces données limitées, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicité (voir rubrique 4.8). Le traitement du surdosage d'Emtricitabine et Tenofovir Alafénamide repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

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

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antirétroviral à usage systémique ; antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances.

Code ATC : J05AR17.

Mécanisme d'action

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

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

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

Activité antivirale in vitro

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

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

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des CMSP, des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE₅₀ du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Résistance

In vitro

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

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

Chez les patients naïfs de traitement

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

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

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

Résistance croisée chez les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ou virologiquement supprimés Les virus résistants à l'emtricitabine avec la substitution M184V/I présentaient une résistance croisée à la lamivudine, mais conservaient une sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

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

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

Données cliniques

Aucune étude d'efficacité et de sécurité n'a été menée avec Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg chez les patients naïfs de traitement.

L'efficacité clinique de Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg a été établie d'après les études menées avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe E/C/F/TAF.

Patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement

Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (n = 866) une fois par jour, soit 200 mg d'emtricitabine + 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (n = 867) une fois par jour, administrés dans les deux cas avec 150 mg d'élvitégravir + 150 mg de cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. L'âge moyen était de 36 ans (intervalle : 18 - 76), 85 % étaient de sexe masculin, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Dix-neuf pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5 log₁₀ copies/mL (intervalle : 1,3 - 7,0) et 23 % présentaient des charges virales à l'inclusion > 100 000 copies/mL. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm³ (intervalle : 0 - 1 360) et 13 % présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm³. L'association E/C/F/TAF s'est avérée statistiquement supérieure (obtention de < 50 copies d'ARN du VIH-1/mL) par rapport à l'association E/C/F/TDF à la semaine 144. La différence exprimée en pourcentage a été de 4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %). Les résultats combinés du traitement à la semaine 48 et à la semaine 144 sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : résultats virologiques combinés issus des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à la semaine 48 et à la semaine 144 a,b

	Semaine 48		Semaine 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^a (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92%	90%	84%	80%
Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : -0,7 % à 4,7 %)		4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^c	4%	4%	5%	4%
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144	4%	6%	11%	16%
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient ^d	1%	2%	1%	3%
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e	2%	4%	9%	11%
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	1%	< 1%	1%	1%
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le sous-groupe				
Âge				
< 50 ans	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 ans	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sexe				
Homme	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Femme	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Origine ethnique				
Noire	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Non noire	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Charge virale à l'inclusion				
≤ 100 000 copies/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 copies/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Taux de CD4+ à l'inclusion				
< 200 cellules/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 cellules/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Différence entre les traitements	0,4 % (IC à 95 % : -3,0 % à 3,8 %)		5,4 % (IC à 95 % : 1,5 % à 9,2 %)	

E/C/F/TAF = élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide
E/C/F/TDF = élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil
^a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclus).
^b Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (≤ 100 000 copies/mL, > 100 000 copies/mL et ≤ 400 000 copies/mL, ou > 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (< 50 cellules/μL, 50 - 199 cellules/μL ou ≥ 200 cellules/μL) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).
^c Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autre qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.
^d Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre de la semaine 48, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
^e Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autre qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.
L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 230 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu E/C/F/TAF et de 211 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu E/C/F/TDF (p = 0,024), et de 326 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu E/C/F/TAF et de 305 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu E/C/F/TDF (p = 0,06) entre l'inclusion et la semaine 144.
L'efficacité clinique de Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg chez les patients naïfs de traitement a également été établie d'après une étude menée avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (10 mg) administrés avec le darunavir (800 mg) et le cobicistat sous la forme d'association à dose fixe (D/C/F/TAF). Au cours de l'étude GS-US-299-0102, les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'association à dose fixe D/C/F/TAF une fois par jour (n = 103), soit le darunavir et le cobicistat et l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour (n = 50). Les proportions de patients présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL et < 20 copies/mL sont indiquées dans le tableau 4.

Tableau 4 : résultats virologiques de l'étude GS-US-299-0102 aux semaines 24 et 48^a

	Semaine 24		Semaine 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat et emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat et emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 50)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	75%	74%	77%	84%
Différence entre les traitements	3,3 % (IC à 95 % : -11,4 % à 18,1 %)		-6,2 % (IC à 95 % : -19,9 % à 7,4 %)	

Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^b	20%	24%	16%	12%
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48	5%	2%	8%	4%
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison d'EI ou du décès du patient ^c	1%	0%	1%	2%
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^d	4%	2%	7%	2%
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	0	0	0	0
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	55%	62%	63%	76%
Différence entre les traitements	-3,5 % (IC à 95 % : -19,8 % à 12,7 %)		-10,7 % (IC à 95 % : -26,3 % à 4,8 %)	

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

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

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

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

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

Patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés

Dans l'étude GS-US-311-1089, l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg tout en conservant le troisième agent antirétroviral ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle, chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (n = 663). Les patients devaient être virologiquement contrôlés et stables (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous leur traitement en cours à l'inclusion depuis au moins 6 mois et être porteurs d'un VIH-1 dépourvu de mutations associées à une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide avant leur entrée dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour changer de traitement et passer sous Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg (n = 333) ou poursuivre leur traitement initial à base d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 330). Les patients ont été stratifiés selon la classe du troisième agent inclus dans leur traitement précédent. À l'inclusion, 46 % des patients recevaient un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un troisième agent non boosté.

Les résultats du traitement dans l'étude GS-US-311-1089 sur 48 et 96 semaines sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : résultats virologiques de l'étude GS-US-311-1089 à la semaine 48^a et à la semaine 96^b

	Semaine 48		Semaine 96	
	Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg Régime de contention (n = 333)	Emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate Régime de contention (n = 330)	Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg Régime de contention (n = 333)	Emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate Régime de contention (n = 330)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	94%	93%	89%	89%
Différence entre les traitements	1,3 % (IC à 95 % : -2,5 % à 5,1 %)		-0,5 % (IC à 95 % : -5,3 % à 4,4 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^c	< 1%	2%	2%	1%
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou 96	5%	5%	9%	10%
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison d'EI ou du décès du patient ^d	2%	1%	2%	2%
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e	3%	5%	7%	9%
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	< 1%	0	0	< 1%
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le traitement précédent				
IP boostés	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Autres troisièmes agents	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

IP = inhibiteur de protéase

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

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

^c Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 96 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autre qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.

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

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

Dans l'étude GS-US-311-1717 les patients qui étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous leur traitement par abacavir/lamivudine depuis au moins 6 mois ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour changer de traitement et passer sous Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg (n = 280) tout en conservant leur troisième agent antirétroviral initial ou poursuivre leur traitement initial à based'abacavir/lamivudine (n = 276).

Les patients ont été stratifiés selon la classe du troisième agent inclus dans leur traitement précédent. À l'inclusion, 30 % des patients recevaient un traitement par abacavir/lamivudine en association avec un inhibiteur de protéase boosté et 70 % des patients recevaient un traitement par abacavir/lamivudine en association avec un troisième agent non boosté. Les taux de succès virologique à la semaine 48 étaient : traitement par Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg : 89,7 % (227 patients sur 253) ; traitement par abacavir/lamivudine :92,7 % (230 patients sur 248). À la semaine 48, le passage à un traitement à base de Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg était non inférieur au maintien d'un traitement à base d'abacavir/lamivudine en ce qui concerne le maintien d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

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

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

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

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

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

L'âge moyen était de 48 ans (intervalle : 23 - 64). Soixante-seize pour cent étaient de sexe masculin, 82 % étaient noirs et 18 % étaient blancs. Quinze pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. La moyenne du taux de CD4+ à l'inclusion était de 545 cellules/mm³ (intervalle : 205 - 1 473). À la semaine 48, 81,8 % (45/55 patients) avaient conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide, administrés conjointement avec l'elvitégravir et le cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé. Aucune modification cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques lipidiques mesurés à jeun chez les patients ayant changé de traitement.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

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

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

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

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

Modifications des paramètres de la densité minérale osseuse

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

Lors d'une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés, des améliorations de la DMO ont été notées au bout de 96 semaines après le passage d'un traitement à base de TDF pour Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg en comparaison à des changements minimes avec le maintien du traitement à base de TDF, mesurée par analyse DEXA de la hanche (variation moyenne par rapport à l'initiation du traitement de 1,9 % vs -0,3 %, p < 0,001) et du rachis lombaire (variation moyenne par rapport à l'initiation du traitement de 2,2 % vs -0,2 %, p < 0,001).

Lors d'une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés, la DMO n'a pas varié de façon significative au bout de 48 semaines suivant le passage d'un traitement par abacavir/lamivudine à un traitement par Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg en comparaison avec le maintien d'un traitement par abacavir/lamivudine, comme l'a mesuré l'analyse DEXA de la hanche (variation moyenne par rapport à l'initiation du traitement de 0,3 % vs 0,2 %, p = 0,55) et du rachis lombaire (variation moyenne par rapport à l'initiation du traitement de 0,1 % vs 0,1 %, p = 0,78).

Modifications des paramètres de la fonction rénale

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

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

Lors d'une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés, les mesures de la protéinurie tubulaire ont été similaires chez les patients passant à un traitement à base de Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg par rapport aux patients qui sont restés sous un traitement par abacavir/lamivudine à l'inclusion. À la semaine 48, le pourcentage médian de variation du ratio protéine liant le rétinol dans l'urine/créatininurie était de 4 % pour le groupe Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg et de 16 % chez les patients qui sont restés sous un traitement par abacavir/lamivudine ; et le pourcentage médian de variation du ratio bêta-2-microglobuline urinaire/créatininurie était de 4 % contre 5 %.

Population pédiatrique

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

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Après la prise de nourriture, chez des sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées environ 1 heure après la prise de ténofovir alafénamide administré dans le cadre de l'association F/TAF (25 mg) ou E/C/F/TAF (10 mg). La C_{max} et l'ASC₀₋₁ moyennes (moyenne ± écart-type) après l'administration avec de la nourriture d'une dose unique de 25 mg de ténofovir alafénamide contenue dans Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg ont été respectivement de 0,21 ± 0,13 µg/mL et de 0,25 ± 0,11 µg•h/mL. La C_{max} et l'ASC_{0-t} moyennes après l'administration d'une dose unique de 10 mg de ténofovir alafénamide contenue dans l'association E/C/F/TAF ont été respectivement de 0,21 ± 0,10 µg/mL et de 0,25 ± 0,08 µg•h/mL.

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

Distribution

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02 - 200 µg/mL. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était de ~1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique du médicament était de ~4,0.

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,01 - 25 µg/mL.

La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des études cliniques a été d'environ 80 %.

Biotransformation

Des études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP humain. Après administration de [14 C]-emtricitabine, la dose d'emtricitabine a été totalement retrouvée dans les urines (~86 %) et les fèces (~14 %). Treize pour cent de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié. Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % d'une dose orale.

Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les CMSP (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes.

In vivo, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Dans les études cliniques chez l'homme, une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide (administrée avec l'emtricitabine et l'élvitégravir et le cobicistat) a entraîné des concentrations de diphosphate de ténofovir > 4 fois plus élevées dans les PBMC et des concentrations de ténofovir dans le plasma > 90 % inférieures à celles d'une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (administrée avec l'emtricitabine et l'élvitégravir et le cobicistat).

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

Élimination

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

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

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge, sexe et origine ethnique

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

Population pédiatrique

L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat) atteinte chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans ayant reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat dans l'étude GS-US-292-0106a été similaire à l'exposition atteinte chez les adultes naïfs de traitement (tableau 6).

Tableau 6 : pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes naïfs de traitement antirétroviral

	Adolescents			Adultes		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
ASC ₀₋₁ (ng•h/mL)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/mL)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{12h} (ng/mL)	102,4 (38,9) b	NA	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

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

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

NA = non applicable

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

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

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

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

Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min) dans une étude de phase 1 sur le ténofovir alafénamide.

Dans une étude distincte de phase 1 sur l'emtricitabine en monothérapie, l'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée < 30 mL/min) (33,7 µg•h/mL) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (11,8 µg•h/mL). La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a pas été établie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min).

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

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

Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la DMO chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration de Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration de Emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline, Croscarmellose sodique, Stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Opadry II White 85FI8422 contient de l'alcool polyvinylique, de l'oxyde de titane, du polyéthylène glycol/Macrogol et du talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Veuillez consulter le carton extérieur pour connaître la date d'expiration.

6.4 Précautions particulières de stockage

Ne pas stocker au-dessus de 30°C. Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenus du contenu

Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Conteneur HDPE contenant des comprimés de 30, 90 et 180.

6.6 Mode d'emploi et manipulation

Aucune exigence particulière

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

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Fabricant:

APL Health Care Limited,
Unit - IV, Plot No.16, APIIC, M.P.SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District, Andhra Pradesh, Inde.

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE : 24.05.2024

Le Dobataf-EM est fabriqué sous licence de Gilead Sciences Inc et Medicines Patent Pool.

Aucune autre utilisation n'est autorisée.

NDC 59651-281-30

NDC 59651-581-90

POM

NOTICE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS

Notice : Information du patient

Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

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

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Avant de prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg
3. Comment prendre comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg ?
5. Comment conserver comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg
6. Plus d'information

Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (équivalent à 28 mg de fumarate de ténofovir alafénamide).

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la réplication du VIH en s'incorporant à l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral par la transcriptase inverse (TI) du VIH, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine est active contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) et un promédicament phosphonamide du ténofovir (analogue du 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est perméable dans les cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire par hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le fumarate de ténofovir disoproxil pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) ou dans les cellules cibles du VIH, y compris les lymphocytes et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé en un métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le diphosphate de ténofovir inhibe la réplication du VIH en s'incorporant à l'ADN viral par la TI du VIH, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne d'ADN.

Le ténofovir est actif contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg est :

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sont fabriqués par :

APL Health Care Limited,
Unit - IV, Plot No.16, APIIC, M.P.SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District, Andhra Pradesh, Inde.

1. Qu'est-ce que comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg et dans quels cas est-il utilisé ?

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

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg bloquent l'action de la transcriptase inverse, une enzyme essentielle à la multiplication du virus. Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg réduisent donc la quantité de VIH dans votre corps.

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg en association avec d'autres médicaments pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg.

2. Avant de prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Ne pas prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

si vous êtes allergique à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la

rubrique 6 de cette notice).

Avertissements et précautions

Vous devez voir votre médecin régulièrement lors du traitement d'emtricitabine, ténofovir alafénamide.

Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes. Ce médicament ne permet pas de guérir de l'infection par le VIH. Lors du traitement par emtricitabine, ténofovir alafénamide, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg :

Si vous avez des problèmes de foie ou avez souffert d'une maladie du foie, y compris une hépatite. Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C, et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté.

Si vous avez une hépatite B, l'atteinte hépatique peut s'aggraver après l'arrêt des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg. N'arrêtez pas de prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sans en parler avec votre médecin : voir rubrique 3, N'arrêtez pas de prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg.

Votre médecin peut décider de ne pas vous prescrire les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg si le virus présente un type de mutation de résistance car les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg pourraient ne pas pouvoir réduire aussi efficacement la quantité de VIH présente dans votre organisme.

Si vous avez eu une maladie rénale ou si des tests ont révélé des problèmes au niveau de vos reins. Votre médecin pourra prescrire des tests sanguins afin de surveiller le fonctionnement de vos reins au début du traitement et pendant le traitement par comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg.

Pendant que vous prenez les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Une fois que votre traitement par les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg a débuté, soyez attentif à la survenue de :

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

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

Bien qu'il n'ait pas été rapporté de problème rénal avec les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg, on ne peut exclure la possibilité de développer des problèmes rénaux si vous prenez les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg pendant une longue période (voir Avertissements et précautions)

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de 11 ans ou moins, ou pesant moins de 35 kg. L'utilisation des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg chez l'enfant âgé de 11 ans ou moins n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sont susceptibles d'interagir avec d'autres médicaments. Cela peut alors modifier la quantité des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg ou des autres médicaments dans votre sang. Cela peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou peut aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, il se peut que votre médecin ait besoin d'adapter la dose ou de pratiquer des examens sanguins.

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

Vous ne devez pas prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg avec des médicaments contenant :

- ténofovir alafénamide
- ténofovir disoproxil
- lamivudine
- adéfovir dipivoxil

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

Autres types de médicaments :

Informez votre médecin si vous prenez :

des **antibiotiques**, utilisés pour traiter les infections bactériennes dont la tuberculose, contenant les molécules suivantes :

- rifabutine, rifampicine, and rifapentine
- des médicaments **antiviraux** utilisés pour traiter l'infection par le VIH :

- emtricitabine and tipranavir
des **anticonvulsivants**, utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que :
- carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne
des produits à **base de plantes** utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété, et contenant :
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*)
→ **Informez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments ou tout autre médicament.** N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

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

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

Si vous avez pris des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg pendant votre grossesse, votre médecin peut demander des analyses de sang régulières et d'autres tests de diagnostic pour surveiller le développement de votre enfant. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

N'allaitiez pas pendant le traitement par les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg. En effet, l'une des substances actives de ce médicament passe dans le lait maternel. Il est recommandé de ne pas allaiter afin d'éviter la transmission du virus au nouveau-né via le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg peuvent causer des sensations de vertige. Si des sensations vertigineuses surviennent au cours du traitement par les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outil ou de machine.

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg contiennent du sodium

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

3. Comment prendre comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg?

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

La dose recommandée est :

Adultes : un comprimé par jour, avec ou sans nourriture

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

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

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

Prenez toujours la dose indiquée par votre médecin. Afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans avoir consulté votre médecin auparavant.

Si vous êtes sous dialyse, prenez votre dose quotidienne de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg une fois la dialyse terminée.

Si vous avez pris plus de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus que la dose de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg recommandée vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer les effets indésirables qui sont associés à ce médicament (*voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels*).

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

Si vous oubliez de prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Il est important de ne pas oublier de dose de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg.

Si vous oubliez de prendre une dose :

Si vous vous en rendez compte dans les 18 heures après l'heure de prise habituelle de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg prenez un comprimé dès que possible. Ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous vous en rendez compte plus de 18 heures après l'heure de prise habituelle de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à

l'heure prévue.

Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg, prenez un autre comprimé.

N'arrêtez pas de prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

N'arrêtez pas de prendre les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sans en parler avec votre médecin. L'arrêt des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg peut avoir des conséquences significatives sur l'efficacité d'un futur traitement. Si, pour quelque raison que ce soit, la prise des comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg est interrompue, demandez l'avis de votre médecin avant de recommencer à prendre des comprimés de Emtricitabine 200 mg et Tenofovir Alafénamide 25 mg.

Si vous commencez à manquer de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg, rapprochez-vous de votre médecin ou pharmacien pour renouveler votre traitement. Cela est très important car la quantité de virus peut commencer à augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pendant quelques jours. Par la suite, il pourrait même devenir plus difficile de traiter la maladie.

Si vous avez à la fois une infection par le VIH et une hépatite B, il est très important que vous n'arrêtiez pas de prendre comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sans en parler avant avec votre médecin. Il se peut que vous deviez faire des analyses de sang pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Chez certains patients souffrant d'une maladie du foie à un stade avancé ou de cirrhose, l'arrêt du traitement pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite, ce qui peut être fatal.

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels de comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg?

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

Effets indésirables graves éventuels : parlez-en immédiatement à votre médecin

Tout signe d'inflammation ou d'infection. Chez certains patients ayant atteint un stade avancé de l'infection par le VIH (SIDA) et ayant eu des infections opportunistes par le passé (infections touchant les personnes dont le système immunitaire est affaibli), les signes et symptômes d'une inflammation due à des infections antérieures peuvent apparaître peu de temps après le début du traitement antirétroviral. Il semble que ces symptômes puissent être dus à une amélioration de la réponse immunitaire, ce qui permet au corps de combattre des infections qui existaient peut-être mais qui ne causaient aucun symptôme manifeste.

Des maladies auto-immunes (le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme) peuvent également apparaître après que vous avez commencé à prendre des médicaments pour votre infection par le VIH. Les maladies auto-immunes peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Soyez attentif aux éventuels symptômes d'une infection ou autres symptômes, tels que :

- faiblesse musculaire
- faiblesse qui commence au niveau des mains et des pieds et qui se propage jusqu'au tronc
- palpitations, tremblements ou hyperactivité.

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

Effets indésirables très fréquents

(pouvant affecter plus de 1 sur 10 personnes)

envie de vomir (nausées)

Effets indésirables fréquents

(pouvant affecter jusqu'à 1 sur 10 personnes)

rêves anormaux

maux de tête

vertiges

diarrhée

vomissement

maux de ventre

flatulences

éruption cutanée

fatigue

Effets indésirables peu fréquents

(pouvant affecter jusqu'à 1 sur 100 personnes)

faible taux de globules rouges (anémie)

problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas (dyspepsie)

gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioedème)
démangeaisons (prurit)

urticaire

douleurs articulaires (arthralgies)

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

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

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

Problèmes osseux. Certains patients prenant une association d'antirétroviraux comme comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux causée par la perte de l'afflux sanguin vers l'os). La prise prolongée de ce type de médicament, la prise de corticoïdes, la consommation d'alcool, le système immunitaire très affaibli et le surpoids sont parmi les nombreux facteurs de risque d'être atteint par cette maladie. Les signes de l'ostéonécrose sont les suivants :

- raideur articulaire
- douleurs articulaires (surtout au niveau des hanches, des genoux et des épaules)
- mouvements difficiles

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

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et du glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et de votre mode de vie. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

5. Comment conserver comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg?

Ne pas stocker au-dessus de 30°C. Garder hors de portée et de vue des enfants. Conserver dans l'emballage d'origine.

Ne pas utiliser les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg après la date de péremption inscrite sur l'emballage.

Il n'est pas recommandé d'exposer ce produit à une forte humidité en dehors du récipient d'origine pendant plus de 2 semaines.

Ne jetez pas de médicaments dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures protégeront l'environnement.

6. Plus d'information

Que contiennent les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (ce qui équivaut à 28 mg de ténofovir alafénamide fumarate).

Les autres ingrédients des comprimés sont la cellulose microcristalline, la croscarmellose sodique et le stéarate de magnésium.

Opadry II White 85F18422 contient de l'alcool polyvinylique, de l'oxyde de titane, du polyéthylène glycol/Macrogol et du talc.

A quoi ressemblent Emtricitabine 200 mg et Ténofovir Alafénamide 25 mg en

Les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sont blancs à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, portant l'inscription "ET" sur une face et uni sur l'autre.

Emtricitabine 200 mg et Ténofovir Alafénamide 25 mg en comprimés sont disponibles dans un emballage PEHD contenant des paquets de 30 et 90 comprimés.

Signalement d'effets secondaires

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

"Si vous remarquez un ou plusieurs effets secondaires lors de l'utilisation de ce médicament, veuillez le signaler immédiatement par Internet à l'adresse électronique suivante : pharmacovigilance@aurobindo.com".

Cette notice a été approuvée en 31.04.2024.

Le Dobataf-EM est fabriqué sous licence de Gilead Sciences Inc et Medicines Patent Pool.

Aucune autre utilisation n'est autorisée.