EN

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

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg Tablets

FR

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

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

ES

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) En Español / PROSPECTO En Español

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
Su venta requiere receta médica

PT

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) Em Português / FOLHETO INFORMATIVO Em Português

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Item Code/ Code de l'article/ Código del ítem/ Código do item: **P1543357**

Effective Date/ Date effective/ Data efectiva/ Data efetiva: **25.09.2026**

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	15
3	RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) in French	18
4	NOTICE in French	31
5	RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) in Spanish	34
6	FOLLETO DEL EMPAQUE in Spanish	48
7	RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) in Portuguese	51
8	FOLHETO INFORMATIVO in Portuguese	65

Version 01 , 25.09.2026 & 02.30 pm

Go to Contents …

Rx Only

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)ideanalogues, 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 itis 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 < 15mL/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, tenofovirdisoproxil, 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 oritraconazole, 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]	*Ledipasvir:* AUC: ↑ 79%,C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% *Sofosbuvir:* AUC: ↑ 47%, C_{max}: ↑ 29% *Sofosbuvir metabolite GS-331007:* AUC: ↑ 48%, C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% *Emtricitabine:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamide:* 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]	*Ledipasvir:* AUC: ↔,C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Sofosbuvir:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ *Sofosbuvir metabolite GS-331007:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Emtricitabine:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamide:* 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]	*Sofosbuvir:* AUC: ↑ 37%, C_{max}: ↔ *Sofosbuvir metabolite GS-331007:* AUC: ↑ 48%, C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% *Velpatasvir:* AUC: ↑ 50%,C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% *Emtricitabine:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamide:* 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]	*Sofosbuvir:* AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% *Sofosbuvir metabolite GS-331007:* AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ *Velpatasvir:* AUC:↔, C_{min}:↑ 46% C_{max}: ↔ *Voxilaprevir:* AUC: ↑ 171%, C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% *Emtricitabine:* AUC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir alafenamide:* AUC: ↔,C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir(400 mg/100 mg/100 mg+100 mgonce daily)[7]/ emtricitabine (200mg once daily)/ tenofovir alafenamide (25 mg once daily)[4]	*Sofosbuvir:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ *Sofosbuvir metabolite GS-331007:* AUC: ↔, C_{min}: ↔ *Velpatasvir:* AUC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Voxilaprevir:* AUC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Emtricitabine:* AUC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}:↔ *Tenofovir alafenamide:* 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)	*Tenofovir alafenamide:* AUC: ↑ 75%, C_{max}: ↑ 80% *Atazanavir:* 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)	*Tenofovir alafenamide:* AUC: ↑ 91%,C_{max}: ↑ 77% *Atazanavir:* 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]	*Tenofovir alafenamide:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ *Tenofovir:* AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% *Darunavir:* 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)	*Tenofovir alafenamide:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ *Tenofovir:* AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% *Darunavir:* 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)	*Tenofovir alafenamide:* AUC: ↑ 47%, C_{max}: ↑ 119% *Lopinavir:* 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]	T*enofovir alafenamide:* AUC: ↔,C_{max}: ↔ *Dolutegravir:* 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)	*Tenofovir alafenamide:* AUC: ↔, C_{max}: ↔ *Rilpivirine:* 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]	*Tenofovir alafenamide:* 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]	Tenofovir alafenamide: 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]	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sertraline: 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]	*Norelgestromin:* AUC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Norgestrel:* AUC: ↔,C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Ethinylestradiol:* 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)	*Midazolam:* 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)	*Midazolam:* 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 exposurers 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 reactions[1]

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 elvitegravir150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (as fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) group at Week144 ($p < 0.001$ 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 disproxil 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 [eGFRCG]: 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 (EC_{50} values ranged from 0.007 to 0.075 μM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.007 to 1.5 μM).

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 EC_{50} 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 (EC_{50} values ranged from 0.10 to 12.0nM) and showed strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} 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), andN155H (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) andQ148R (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, and10% were Asian. Nineteen percent of patients were identified as Hispanic/Latino. The mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.5 $\log_{10}$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/mm^3(range: 0-1,360) and 13% had a CD4+ cell count < 200 cells/mm^3.

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[e] (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 ≥ 50 years	 716/777(92%) 84/89 (94%)	 680/753(90%) 104/114(91%)	 647/777(83%) 82/89 (92%)	 602/753(80%) 92/114 (81%)
Sex Male Female	 674/733(92%) 126/133(95%)	 673/740(91%) 111/127(87%)	 616/733(84%) 113/133(85%)	 603/740(81%) 91/127 (72%)
Race Black Non-black	 197/223(88%) 603/643(94%)	 177/213(83%) 607/654(93%)	 168/223(75%) 561/643(87%)	 152/213(71%) 542/654(83%)
Baseline viral load ≤ 100,000 copies/mL > 100,000 copies/mL	 629/670(94%) 171/196(87%)	 610/672(91%) 174/195(89%)	 567/670(85%) 162/196(83%)	 537/672(80%) 157/195(81%)
Baseline CD4+ cell count < 200 cells/mm^3 ≥ 200 cells/mm^3	 96/112 (86%) 703/753(93%)	 104/117(89%) 680/750(91%)	 93/112 (83%) 635/753(84%)	 94/117 (80%) 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/µL, 50-199 cells/µL, or ≥ 200 cells/µL), 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/mm^3 in patients receiving E/C/F/TAF and 211cells/mm^3 in patients receiving E/C/F/TDF (p = 0.024) at Week 48, and 326 cells/mm^3 in E/C/F/TAF-treated patients and305 cells/mm^3 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 248subjects). 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/mm^3(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-1infected 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/mm^3 (range205-1473). 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 baselineCD4+ 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/mm^3. 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 ≥ 29IU/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 48weeks 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/mm^3 (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/mm^3. 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 stateplasma 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 [^{14}C]-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 (approximately86%) 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 85FI8422 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 Healthcare Limited,

Unit-IV, Plot No.16, APIIC, Multi Products SEZ,

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District, Andhra Pradesh, INDIA

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: 25.09.2026

NDC 59651-281-30
NDC 59651-581-90

POM

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg tablets is manufactured under a license from Gilead Sciences Inc and Medicines Patent Pool.

TMDA. Reg.No.: XXX XX XX XXXX
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
ZAMBIA Reg. No.: XXX/XXX
NAFDAC Reg. No.: XX-XXXXXX
Rwanda Reg. No.: XXX/XXX
Moçambique Reg No.: XXXX

Go to Contents …

PACKAGE LEAFLET

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 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.

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 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.

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, Poly ethylene 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 08.11.2023

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg

Aller au Contenu

R_X seulement

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 comprimé 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 tenofovir 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 PPrE 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 de 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 évènements 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 évité, mais peut être utilisé chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 4.2). Dans une étude portant sur l'emtricitabine+ le ténofovir alafénamide en association avec l'elvitégravir + 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 administré conjointement avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil, de l'emtricitabine, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

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 quele 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]	*Lédipasvir :* ASC: ↑ 79%,C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% *Sofosbuvir :* ASC: ↑ 47%, C_{max}: ↑ 29% *Sofosbuvir métabolite GS-331007 :* ASC: ↑ 48%, C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% *Emtricitabine :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Ténofovir alafénamide :* ASC: ↔, C_{max}: ↔	Aucune adaptation de la posologie du lédipasvir ou du sofosbuvir n'est nécessaire. 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 (25 mg1×/jour) [4]	*Lédipasvir :* ASC: ↔,C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Sofosbuvir :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ *Sofosbuvir métabolite GS-331007 :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Emtricitabine :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Ténofovir alafénamide :* ASC: ↑ 32%,C_{max}: ↔	Aucune adaptation de la posologie du lédipasvir ou du sofosbuvir n'est nécessaire. 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]	*Sofosbuvir :* ASC: ↑ 37%, C_{max}: ↔ *Sofosbuvir métabolite GS-331007 :* ASC: ↑ 48%, C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% *Velpatasvir :* ASC: ↑ 50%,C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% *Emtricitabine :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Ténofovir alafénamide :* ASC: ↔, C_{max}: ↓ 20%	Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprévir n'est nécessaire. Doser les comprimés d'Emtricitabine et de Tenofovir Alafenamide en fonction de l'antirétroviral concomitant.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir(400 mg/100 mg/100 mg +100 mg 1x/jour) [7]/ emtricitabine (200 mg 1x/jour)/ténofovir alafénamide (10 mg1x/jour) [3]	*Sofosbuvir :* ASC: ↔ C_{max}: ↑ 27% *Sofosbuvir métabolite GS-331007 :* ASC: ↑ 43% C_{max}: ↔ *Velpatasvir :* ASC:↔, C_{min}:↑ 46% C_{max}: ↔ *Voxilaprévir :* ASC: ↑ 171%, C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% *Emtricitabine :* ASC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Ténofovir alafénamide :* ASC: ↔,C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir(400 mg/100 mg/100 mg +100 mg 1x/jour) [7]/ emtricitabine (200 mg 1x/jour)/ténofovir alafénamide (25 mg1x/jour) [4]	*Sofosbuvir :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ *Sofosbuvir métabolite GS-331007 :* ASC: ↔, C_{min}: ↔ *Velpatasvir :* ASC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Voxilaprévir :* ASC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Emtricitabine :* ASC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}:↔ *Ténofovir alafénamide :* ASC: ↑ 52%, C_{max}: ↑ 32%	Aucune adaptation de la posologie du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprévir 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)	*Ténofovir alafénamide :* ASC: ↑ 75%, Cmax: ↑ 80% *Atazanavir :* 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)	*Ténofovir alafénamide :* ASC: ↑ 91%,C_{max}: ↑ 77% *Atazanavir :* 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]	*Ténofovir alafénamide :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ *Ténofovir :* ASC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% *Darunavir :* 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)	*Ténofovir alafénamide :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ *Ténofovir :* ASC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% *Darunavir :* 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)	*Ténofovir alafénamide :* ASC: ↑ 47%, C_{max}: ↑ 119% *Lopinavir :* 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]	Ténofovir alafénamide : ASC: ↔,C_{max}: ↔ *Dolutégravir :* 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)	*Ténofovir alafénamide :* ASC: ↔, C_{max}: ↔ *Rilpivirine :* 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]	*Ténofovir alafénamide :* 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]	Ténofovir alafénamide : ASC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57% La co-administration de carbamazépine, un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide, ce qui peut par conséquent provoquer une perte de l'effet thérapeutique ainsi quel'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 1x/jour),éthinylestradiol (0,025 mg1x/jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide (200/25 mg 1x/jour) [5]	*Norelgestromine :* ASC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Norgestrel :* ASC: ↔,C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Éthinylestradiol *:* ASC: ↔, C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Aucune adaptation de la posologie de norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire. 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 de1 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 voxilaprévir 100 mg supplémentaire pour atteindre les expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée avec 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 utilisé lors de la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

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

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne doivent pas être utilisé 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 :	angiœdème [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'angiœdème, 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'elvitégravir/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 detraitement).

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 ($p \leq 0,009$ pour la différence entre les groupes en termes de changements par rapport à l'initiation du traitement). Peu de changements ont été observés entre l'initiation du traitement et la semaine 96 pour les valeurs médianes à jeun du cholestérol HDL et du glucose ou du ratio entre cholestérol total et cholestérol HDL entre les groupes de traitement. Aucun de ces changements n'a été jugé cliniquement pertinent.

Lors d'une étude menée chez des patients adultes virologiquement contrôlés ayant changé d'un traitement par abacavir/lamivudine pour les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide tout en conservant le troisième agent antirétroviral(étude GS-US-311-1717), des modifications minimes 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'elvitégravir 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'elvitégravir 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'elvitégravir 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'elvitégravir 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'elvitégravir 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'elvitégravir 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'elvitégravir 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 Ténofovir 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 : antiviral à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances.

Code ATC : J05AR17.

Mécanisme d'action

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

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

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

Activité antivirale in vitro

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

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

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type Bdu 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 CE_{50} 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 CE_{50} comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité spécifique contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} 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'elvitégravir 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'elvitégravir a été observée dans les isolats de VIH-1 de 12 patients sur 22pour 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 étaientM184V/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'elvitégravir 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'elvitégravir 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'elvitégravir 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'elvitégravir + 150 mg de cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. L'âge moyen était de36 ans (intervalle : 18 - 76), 85 % étaient de sexe masculin, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et10 % 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 $\log_{10}$ 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/mm ^{3} (intervalle : 0 - 1 360) et 13 %présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm ^{3}.

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-292-0111à la semaine 48 et à la semaine 144 [a,b]

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

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

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

[a] La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclus).

[b] Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (≤ 100 000 copies/mL,> 100 000 copies/mL et ≤ 400 000 copies/

mL, ou > 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (< 50 cellules/µL,50 - 199 cellules/µL ou ≥ 200 cellules/µL) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).

[c] Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons 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/mm^3 chez les patients ayant reçu E/C/F/TAF et de 211 cellules/mm^3 chez les patients ayant reçu E/C/F/TDF(p = 0,024), et de 326 cellules/mm^3 chez les patients ayant reçu E/C/F/TAF et de 305 cellules/mm^3 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 IP boosté et 54 % des patients recevaient un traitement par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un troisième agent non boosté.

Les résultats du traitement dans l'étude GS-US-311-1089 sur 48 et 96 semaines sont présentés dans le tableau 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/mm^3 (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/mm^3 (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/mm 3 (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.

A 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. A la semaine 48, trois cas de séroconversion àanticorps 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/mm^3. A 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 de1,9 % 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 detraitement, 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-2microglobuline 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 de4,7 log 10 copies/mL, le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm^3 (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/mm^3. 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 de1,8 ± 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'ASC_{0-t} 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 de0,25 ± 0,11 µg•h/mL. La C_{max} et l'ASC0-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 de0,21 ± 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-1dans 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'elvitégravir 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'elvitégravir et le cobicistat).

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, leCYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [^{14}C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite.

Élimination

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

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

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge, sexe et origine ethnique

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

Population pédiatrique

L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (administrés avec l'elvitégravir 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'elvitégravir 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_{tau} (ng•h/mL)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	102,4 (38,9) b	NA	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide
FTC = emtricitabine ; TAF = fumarate de ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir
NA = non applicable
Les données sont présentées sous forme de moyenne (%CV).
[a] n = 24 adolescents (GS-US-292-0106) ; n = 19 adultes (GS-US-292-0102)
[b] n = 23 adolescents (GS-US-292-0106, population pour l'analyse PK)
[c] n = 539 (TAF) ou 841 (TFV) adultes (GS-US-292-0111 et GS-US-292-0104, population pour l'analyse PK).

Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min) dans une étude de phase 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'elvitégravir et le cobicistat (E/C/F/TAF), ont été significativement plus élevées que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Aucune difference 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'elvitégravir 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 cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation ou au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et post-natales à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline, Croscarmellose sodique, Stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Opadry II White 85F18422 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 contenants du contenu

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

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.

MANUFACTURED BY

APL Healthcare Limited,

Unit-IV, Plot No.16, APIIC, Multi Products SEZ,

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District, Andhra Pradesh, INDIA.

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE : 25.09.2026.

NDC 59651-281-30
NDC 59651-581-90

POM

Le Comprimés d'Emtricitabine 200 mg et e ténofovir Alafénamide 25 mg est fabriqué sous licence de Gilead Sciences Inc et Medicines Patent Pool.

TMDA. Reg.No.: XXX XX XX XXXX

Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX

ZAMBIA Reg. No.: XXX/XXX

NAFDAC Reg. No.: XX-XXXXXX

Rwanda Reg. No.: XXX/XXX

Moçambique Reg No.: XXXX

Aller au Contenu

NOTICE

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

Veuillez 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 phosphonamidate 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 comprimé d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg sont fabricqués par :

APL Healthcare Limited,
Unit- IV, Plot No.16, APIIC, Multi Products
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 (INtTI)

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

Les comprimé 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 de12 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 demutation de résistance car les comprimés d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg pourrait ne pas pouvoir réduire aussi efficacement la quantité de VIH présente dans votre organisme.

Si vous avez eu une maladie rénale ou si des tests ont révélé des problèmes au niveau de vos reins. Votre médecin pourra prescrire des tests sanguins afin de surveiller le fonctionnement de vos reins au début du traitement et pendant le traitement par 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 est susceptible 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'allaitez 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.

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 Ténofovir 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 (angiœdème)

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 parla 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 procèdera 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 85Fl8422 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 comprimé 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 à été approuvé en 08.11.2023

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
Su venta requiere receta médica

Seguir para Contenidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO
Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de emtricitabina y 25 mg de tenofovir alafenamida (equivalente a 28 mg de tenofovir alafenamida fumarato).

3. FORMA FARMACÉUTICA
Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos son de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula, biconvexos, grabados con "ET" de un lado y lisos del otro.

4. DATOS CLÍNICOS
4.1 Indicaciones terapéuticas
Tratamiento de la infección por el VIH-1

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg está indicado, en combinación con otros agentes antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 35 kg.

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg está indicado, en combinación con otros agentes antirretrovirales distintos de los inhibidores de la proteasa que requieren un inhibidor del CYP3A, para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg y menos de 35 kg.

Profilaxis previa a la exposición al VIH-1 (PrEP)

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg está indicado en adultos y adolescentes de riesgo con un peso mínimo de 35 kg para la profilaxis preexposición (PrEP) con el fin de reducir el riesgo de infección por el VIH-1 por vía sexual, excluyendo a los individuos de riesgo por sexo vaginal receptivo. Los individuos deben tener una prueba de VIH-1 negativa inmediatamente antes de iniciar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg para la PrEP del VIH-1. [consulte Posología y Método de administración y Advertencias y precauciones].

Limitaciones de uso:

La indicación no incluye el uso de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg en individuos con riesgo de contraer el VIH-1 por sexo vaginal receptivo, ya que no se ha evaluado la eficacia en esta población.

4.2 Posología y forma de administración
Pruebas al iniciar y durante el uso de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg para el tratamiento de la infección por el VIH-1 o para la PrEP del VIH-1

Antes o al iniciar el uso de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg, se debe realizar una prueba de infección por el virus de la hepatitis B.

Antes o al iniciar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg, y durante el uso de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg en un programa clínicamente apropiado, evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento estimado de creatinina, la glucosa en orina y las proteínas en orina en todos los individuos. En individuos con enfermedad renal crónica, evaluar también el fósforo sérico. [consulte Advertencias y Precauciones].

Detección del VIH-1 en personas que reciben Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg para la PrEP del VIH-1

Examine para detectar la infección por el VIH-1 en todos los individuos inmediatamente antes de iniciar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg para la PrEP del VIH-1 y al menos una vez cada 3 meses mientras se esté tomando Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg. También al diagnosticar cualquier otra infección de transmisión sexual (ITS). [consulte Indicaciones terapéuticas, Contraindicaciones y Advertencias y precauciones].

Si se sospecha una exposición reciente (<1 mes) al VIH-1 o se presentan síntomas clínicos consistentes con una infección aguda por el VIH-1, utilice una prueba aprobada o autorizada por la FDA como ayuda para el diagnóstico de la infección aguda o primaria por el VIH-1.

Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg es un producto combinado de dos fármacos que contiene 200 mg de emtricitabina (FTC) y 25 mg de tenofovir alafenamida (TAF). La dosis recomendada de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg para el tratamiento del VIH-1 es de un comprimido tomado por vía oral una vez al día con o sin alimentos en: adultos y pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 kg y un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 mL por minuto. O bien, en adultos con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL por minuto que estén recibiendo hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, administrar la dosis diaria de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg después de finalizar el tratamiento de hemodiálisis.

Para conocer las recomendaciones de dosificación específicas para los terceros agentes coadministrados, consulte su respectiva información de prescripción.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg coadministrados con un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que se administra con ritonavir o cobicistat en
- sujetos pediátricos que pesan menos de 35 kg; o
- sujetos adultos con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL por minuto, con o sin hemodiálisis.

Dosis recomendada para la PrEP del VIH-1 en adultos y adolescentes que pesan al menos 35 kg

La dosis de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg para la PrEP del VIH-1 es de un comprimido (que contiene 200 mg de FTC y 25 mg de TAF) una vez al día por vía oral con o sin alimentos en
- adultos y adolescentes que pesen al menos 35 kg y con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 mL por minuto; o
- adultos con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL por minuto que estén recibiendo hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, administrar la dosis diaria de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg tras finalizar el tratamiento de hemodiálisis.

No se recomienda en personas con insuficiencia renal grave para el tratamiento de la infección por el VIH-1 o para la PrEP del VIH-1

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg no se recomienda en individuos con
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado de 15 a menos de 30 mL por minuto); o
- enfermedad renal en fase terminal (ESRD, aclaramiento de creatinina estimado inferior a 15 mL por minuto) que no estén recibiendo hemodiálisis crónica.

Forma de administración

Vía oral.

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos se debe tomar una vez al día con o sin alimentos. Se recomienda no masticar ni triturar el comprimido recubierto con película debido a su sabor amargo.

Para pacientes que no pueden tragar el comprimido entero, se puede partir por la mitad y tomar ambas mitades, una después de la otra, asegurándose que la dosis completa se toma inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones
Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg para la PrEP del VIH-1 está contraindicado en individuos con estado VIH-1 desconocido o positivo.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia).Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxilo se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos se debe evitar, pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en un comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IP) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir (ver sección 4.5).

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y de la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio *in vitro*, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor ni un inductor de CYP3A *in vivo.* Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro.* No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre los componentes de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 2 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos o con los componentes de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

Tabla 1: Interacciones entre los componentes individuales de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas[1]	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos**
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol Itraconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida comprimidos. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida comprimidos. es de 200/10 mg una vez al día.
Fluconazol Isavuconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y rifabutina, rifampicina o rifapentina.
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)3	*Ledipasvir*: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% *Sofosbuvir*: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% *Metabolito de sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% *Emtricitabina: AUC*: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamida:* AUC: ↔ C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante

Medicamento por áreas terapéuticas[1]	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos**
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)4	*Ledipasvir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Sofosbuvir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Metabolito de sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Emtricitabina*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamida:* AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)3	*Sofosbuvir*: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ *Metabolito de sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% *Velpatasvir*: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% *Emtricitabina*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)7/ emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)3	*Sofosbuvir*: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% *Metabolito de sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ *Velpatasvir*: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% Cmax: ↔ *Voxilaprevir*: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% *Emtricitabina*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)7/ emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)4	*Sofosbuvir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Metabolito de sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ *Velpatasvir*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Voxilaprevir:* AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Emtricitabina*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante

Medicamento por áreas terapéuticas[1]	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa del VIH		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/10 mg una vez al día.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg) Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)5	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% *Atazanavir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir*: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221%	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/10 mg una vez al día. La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/10 mg una vez al día.
	Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir*: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% *Darunavir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/10 mg una vez al día.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	*Tenofovir alafenamida:* AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/10 mg una vez al día.
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.	No se recomienda la administración concomitante con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.
Otros antirretrovirales contra el VIH		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)3	*Tenofovir alafenamida:* AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Dolutegravir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/25 mg una vez al día.
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	*Tenofovir alafenamida:* AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Rilpivirina*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dosis recomendada de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos es de 200/25 mg una vez al día.
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día)4	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 22%	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/25 mg una vez al día.

Medicamento por áreas terapéuticas[1]	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos**
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/25 mg una vez al día.
ANTIEPILÉPTICOS		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día)5,6	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y carbamazepina.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)3	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Sertralina*: AUC: ↑ 9% C_{max}: ↑ 14%	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos con hierba de San Juan.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es de 200/10 mg una vez al día.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día)5	*Norelgestromina*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Etinilestradiol*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	*Midazolam*: AUC: ↔ C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	*Midazolam*: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

[1] Cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.
[2] Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
[3] Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
[4] Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
[5] Estudio realizado con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
[6] En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.
[7] Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. No obstante, existen un

elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.

Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida y en la experiencia poscomercialización. En los estudios clínicos con pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 3 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas[1]

Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	anemia[2]
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema[3], [4], prurito, urticaria[4]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

[1] Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

[2] Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

[3] Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contenían emtricitabina.

[4] Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contenían tenofovir alafenamida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxilo fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con

respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF (p = 0,006 para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato a Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311- 1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (p ≤ 0,009 para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos .

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxilo fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes monoinfectados por el VIH-1.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales así como la observación del estado clínico del paciente.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

5 Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR17.

Mecanismo de acción

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ácido desoxirribonucleico (ADN) viral mediante la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIANt) y un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxilo fumarato a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) o las células diana del VIH incluyendo los linfocitos y los macrófagos. Tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TI del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN.

Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB. Actividad antiviral *in vitro*

Emtricitabina y tenofovir alafenamida demostraron actividad antiviral sinérgica en los cultivos celulares. No se observó antagonismo con emtricitabina o tenofovir alafenamida cuando se combinaron con otros fármacos antirretrovirales.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI CCR5 y en PBMC. Los valores de la concentración efectiva al 50% (CE50) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE50 de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE50 de 0,007 a 1,5 µM).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislados clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE50 de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE50 de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE50 de 0,91 a 2,63 nM).

Resistencia

In vitro

La sensibilidad reducida a emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1. Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresan una mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1.

Pacientes sin tratamiento previo

En un análisis combinado de pacientes sin tratamiento previo antirretroviral tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en los estudios de fase 3 GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, se realizó un genotipado en los aislados del VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH-1 ≥ 400 copias/ml en el momento del fracaso virológico confirmado, en la semana 144 o en el momento en el que se interrumpió de forma temprana la medicación del estudio. Hasta la semana 144, el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primarias a emtricitabina, tenofovir alafenamida o elvitegravir fue observado en aislados del VIH-1 de 12 de 22 pacientes con datos genotípicos evaluables de aislados emparejados de fracaso del tratamiento basales y de E/C/F/TAF (12 de 866 pacientes [1,4%]) comparado con 12 de 20 aislados de fracaso del tratamiento de los pacientes con datos genotípicos evaluables del grupo de E/C/F/TDF (12 de 867 pacientes [1,4 %]). En el grupo tratado con E/C/F/TAF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 11) y K65R/N (n = 2) en la TI y T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) y N155H (n = 2) en la integrasa. De los aislados del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencias en el grupo tratado con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) y L210W (n = 1) en la TI y E92Q/V (n = 4) y Q148R (n = 2), y N155H/S (n = 3) en la integrasa. La mayoría de los aislados del VIH-1 de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que desarrollaron mutaciones de resistencia a elvitegravir en la integrasa también desarrollaron mutaciones de resistencia a emtricitabina en la TI.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

En un estudio clínico en pacientes coinfectados por el VIH virológicamente suprimidos y hepatitis B crónica, tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacientes cumplieron las condiciones para un análisis de resistencia. En estos 2 pacientes, no se identificaron en el VIH-1 o el VHB sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a alguno de los componentes de E/C/F/TAF.

Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo o virológicamente suprimidos

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Las mutaciones K65R y K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina.

El VIH-1 resistente a multinucleósidos con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de mutación Q151M incluyendo K65R mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida.

Datos clínicos

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en pacientes sin tratamiento previo.

La eficacia clínica de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos fue establecida a partir de estudios realizados con emtricitabina y tenofovir alafenamida cuando se administraban con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija E/C/F/TAF.

Pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo

En los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 10 mg (n = 866) una vez al día o emtricitabina 200 mg + tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) 245 mg (n = 867) una vez al día, ambos administrados con elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg como comprimido de combinación a dosis fija. La media de edad fue de 36 años (rango: 18-76), el 85% eran hombres, el 57% blancos, el 25% negros y el 10% asiáticos. El 19% de los pacientes fueron identificados como hispanos/latinos. La media del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,5 $\log_{10}$ copias/ml (rango: 1,3-7,0) y el 23% tenía cargas virales basales de > 100.000 copias/ml. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 427 células/mm^3 (rango: 0-1.360) y el 13% tenía un recuento de células CD4+ < 200 células/mm^3.

E/C/F/TAF demostró superioridad estadística en cuanto a la consecución de un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml al compararlo con E/C/F/TDF en la semana 144. La diferencia en porcentaje fue de 4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %). Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 y 144 semanas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados virológicos combinados de los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 en las semanas 48 y 144[a,b]

	Semana 48		**Semana 144**	
	E/C/F/TAF (n = 866)	**E/C/F/TDF[e] (n = 867)**	**E/C/F/TAF (n = 866)**	**E/C/F/TDF (n = 867)**
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	92%	90%	84 %	80 %
Diferencia entre tratamientos	2,0% (IC del 95%: -0,7% a 4,7%)		4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml[c]	4%	4%	5%	4%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 144	4%	6%	11 %	16 %
Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muerte[d]	1%	2%	1%	3 %
Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml[e]	2%	4%	9 %	11 %
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	1%	< 1%	1 %	1%
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml por subgrupo				
Edad < 50 años ≥ 50 años	716/777 (92%) 84/89 (94%)	680/753 (90%) 104/114 (91%)	647/777 (83 %) 82/89 (92%)	602/753 (80 %) 92/114 (81%)
Sexo Hombres Mujeres	674/733 (92%) 126/133 (95%)	673/740 (91%) 111/127 (87%)	616/733 (84 %) 113/133 (85 %)	603/740 (81 %) 91/127 (72 %)
Raza Negra Distinta de la negra	197/223 (88%) 603/643 (94%)	177/213 (83%) 607/654 (93%)	168/223 (75 %) 561/643 (87 %)	152/213 (71 %) 542/654 (83 %)
Carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml > 100.000 copias/ml	629/670 (94%) 171/196 (87%)	610/672 (91%) 174/195 (89%)	567/670 (85 %) 162/196 (83 %)	537/672 (80 %) 157/195 (81 %)
Recuento basal de células CD4+ < 200 células/mm^3 ≥ 200 células/mm^3	96/112 (86%) 703/753 (93%)	104/117 (89%) 680/750 (91%)	93/112 (83%) 635/753 (84 %)	94/117 (80 %) 600/750 (80 %)
ARN del VIH-1 < 20 copias/ml	84,4%	84,0%	81,1 %	75,8 %

	Semana 48		Semana 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF[e] (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Diferencia entre tratamientos	0,4% (IC del 95%: -3,0% a 3,8%)		5,4 % (IC del 95%: 1,5 % a 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato

[a] La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive); la ventana de la semana 144 fue entre los días 966 y 1.049 (ambos inclusive).

[b] En ambos estudios se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal (≤ 100.000 copias/ml, > 100.000 copias/ml a ≤ 400.000 copias/ml o > 400.000 copias/ml), según el recuento de células CD4+ (< 50 células/µl, 50-199 células/µl o ≥ 200 células/µl) y según la región (EEUU o fuera de EEUU).

[c] Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o 144, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.

[d] Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.

[e] Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

El incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células CD4+ fue de

230 células/mm^3 en los pacientes que recibieron E/C/F/TAF y de 211 células/mm^3 en los pacientes que recibieron E/C/F/TDF (p = 0,024) en la semana 48, y de 326 células/mm^3 en los pacientes que recibieron E/C/F/TAF y 305 células/mm^3 en los pacientes que recibieron E/C/F/TDF (p = 0,06) en la semana 144.

La eficacia clínica de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en pacientes sin tratamiento previo también fue establecida a partir de un estudio realizado con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) cuando se administraban con darunavir (800 mg) y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (D/C/F/TAF). En el estudio GS-US-299-0102, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a recibir la combinación a dosis fija D/C/F/TAF una vez al día (n = 103) o darunavir y cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato una vez al día (n = 50). Las proporciones de pacientes con ARN del VIH-1 en plasma < 50 copias/ml y < 20 copias/ml se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados virológicos del estudio GS-US-299-0102 en la semana 24 y 48a

	Semana 24		Semana 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (n = 50)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	75%	74%	77%	84%
Diferencia entre tratamientos	3,3% (IC del 95%: -11,4% a 18,1%)		-6,2% (IC del 95%: -19,9% a 7,4%)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mlb	20%	24%	16%	12%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48	5%	2%	8%	4%
Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muertec	1%	0	1%	2%
Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/mld	4%	2%	7%	2%
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	0	0	0	0
ARN del VIH-1 < 20 copias/ml	55%	62%	63%	76%
Diferencia entre tratamientos	-3,5% (IC del 95%: -19,8% a 12,7%)		-10,7% (IC del 95%: -26,3% a 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida

[a] La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive).

[b] Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.

[c] Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.

[d] Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Pacientes infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos

En el estudio GS-US-311-1089, se evaluaron la eficacia y la seguridad de cambiar desde emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato a Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos mientras se mantenía el tercer fármaco antirretroviral en un estudio aleatorizado doble ciego de adultos infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos (n = 663). Los pacientes debían haber estado suprimidos de forma estable (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) con su pauta basal durante al menos 6 meses y tenían un VIH-1 sin mutaciones de resistencia a emtricitabina o tenofovir alafenamida antes de incorporarse al estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a cambiar desde su tratamiento basal a Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos (n = 333), o a permanecer con su pauta basal de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (n = 330). Los pacientes fueron estratificados según la clase del tercer fármaco de su pauta de tratamiento previo. En el momento basal, el 46% de los pacientes recibían emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato en combinación con un IP potenciado y el 54% de los pacientes recibían emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato en combinación con un tercer fármaco no potenciado.

En la Tabla 5 se muestran los resultados terapéuticos del estudio GS-US-311-1089 a lo largo de 48 y 96 semanas.

Tabla 5: Resultados virológicos del estudio GS-US-311-1089 en la semana 48[a] y la semana 96[b]

	Semana 48		Semana 96	
	Pauta con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos (n = 333)	**Pauta con emtricitabina /tenofovir disoproxilo fumarato (n = 330)**	**Pauta con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos (n = 333)**	**Pauta con emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (n = 330)**
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	94%	93%	89%	89%
Diferencia entre tratamientos	1,3% (IC del 95%: -2,5% a 5,1%)		-0,5% (IC del 95%: -5,3% a 4,4%)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml[c]	< 1%	2%	2%	1%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 96	5%	5%	9%	10%
Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muerte[d]	2%	1%	2%	2%
Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml[e]	3%	5%	7%	9%
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	< 1%	0	0	<1%
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml con la pauta de tratamiento previo				
IP potenciados	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Otros terceros fármacos	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

IP = inhibidor de la proteasa

[a] La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive).
[b] La ventana de la semana 96 fue entre los días 630 y 713 (ambos inclusive).
[c] Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o la semana 96, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.
[d] Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
[e] Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

En el estudio GS-US-311-1717, los pacientes que estaban virológicamente suprimidos (ARN del VIH- 1 < 50 copias/ml) con su pauta que contiene abacavir/lamivudina durante al menos 6 meses, fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para cambiar a Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos (N=280) mientras mantenían el tercer fármaco basal o permanecer con su pauta basal que contiene abacavir/lamivudina (N=276).

Los pacientes fueron estratificados según la clase del tercer fármaco en su pauta de tratamiento previo. En el momento basal, el 30% de los pacientes recibían abacavir/lamivudina en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado y el 70% de los pacientes recibían abacavir/lamivudina en combinación con un tercer fármaco no potenciado. Las tasas de éxito virológico en la semana 48 fueron: pauta que contiene Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos: 89,7 % (227 de 253 sujetos); pauta que contiene abacavir/lamivudina: 92,7 % (230 de 248 sujetos). En la semana 48, cambiar a una pauta que contiene Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos fue no inferior a permanecer en la pauta basal que contiene abacavir/lamivudina para mantener un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml.

Pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada

En el estudio GS-US-292-0112, se evaluaron la eficacia y la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto en el que se cambió a 242 pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada (eTFG CG: 30-69 ml/min) a emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Los pacientes habían estado virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes de cambiar.

La media de la edad fue de 58 años (rango: 24-82), con 63 pacientes (26%) ≥ 65 años. El 79% eran hombres, el 63% blancos, el 18% negros y el 14% asiáticos. El 13% de los pacientes fueron identificados como hispanos/latinos. La mediana de la eTFG basal fue de 56 ml/min y el 33% de los pacientes tenía una eTFG entre 30 y 49 ml/min. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 664 células/mm^3 (rango: 126-1.813).

En la semana 144, el 83,1 % (197/237 pacientes) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml después de cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija.

En el estudio GS-US-292-1825 se evaluaron la eficacia y seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en un estudio clínico abierto, de un solo brazo en el que 55 adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (eTFG CG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica durante al menos 6 meses antes de cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida, administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Los pacientes estaban virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del cambio.

La media de la edad fue de 48 años (rango 23-64). El 76% eran hombres, el 82% negros y el 18% blancos. El 15% de los pacientes se identificaron como hispanos/latinos. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 545 células/mm^3 (rango 205-1473). En la semana 48, el 81,8% (45/55 pacientes) seguían con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml tras cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida, administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. No hubo cambios clínicamente significativos en los resultados de laboratorio de los lípidos en los pacientes en ayunas que cambiaron de tratamiento.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

En el estudio abierto GS-US-292-1249 se evaluaron la eficacia y la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en pacientes adultos coinfectados por el VIH-1 y hepatitis B crónica. Sesenta y nueve de los 72 pacientes recibieron una terapia antirretroviral previa que contenía TDF. Al comienzo del tratamiento con E/C/F/TAF, los 72 pacientes presentaron supresión del VIH (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses, con o sin supresión del ADN del VHB, y tenían la función hepática compensada. La media de edad era de 50 años (rango 28-67), el 92% de los pacientes eran varones, el 69% eran blancos, el 18%, negros y el 10%, asiáticos. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 636 células/mm^3 (rango 263-1.498). El 86% de los pacientes (62/72) presentaron supresión del VHB (ADN del VHB < 29 UI/ml) y el 42% (30/72) fueron HBeAg positivo en el momento basal.

De los pacientes que eran HBeAg positivo en el momento basal, 1/30 (3,3%) presentó seroconversión a anti-HBe en la semana 48. De los pacientes que eran HBsAg positivo en el momento basal, 3/70 (4,3%) presentaron seroconversión a anti-HBs en la semana 48.

En la semana 48 el 92% de los pacientes (66/72) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml después de cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El cambio medio del recuento de células CD4+ en la semana 48 con respecto al momento basal fue de -2 células/mm^3. El 92% de los pacientes (66/72) tenía ADN del VHB < 29 UI/ml en la semana 48, usando un método de análisis "datos ausentes = fracaso". De los 62 pacientes con supresión del VHB en el momento basal, la supresión se mantuvo en 59 y en 3 hubo ausencia de datos. De los 10 pacientes que no presentaron supresión del VHB en el momento basal (ADN del VHB ≥ 29 UI/ml), 7 pacientes lograron supresión, el ADN del VHB se mantuvo detectable en 2 pacientes y hubo ausencia de datos en 1 paciente.

Existen datos clínicos limitados sobre el uso de E/C/F/TAF en pacientes coinfectados por VIH/VHB sin tratamiento previo.

Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija, se asoció con reducciones más bajas de la densidad mineral ósea (DMO) comparado con E/C/F/TDF a lo largo de 144 semanas de tratamiento medida mediante análisis de absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) de la cadera (cambio medio: –0,8 % comparado con –3,4 %, p < 0,001) y de la columna lumbar (cambio medio: –0,9 % comparado con –3,0 %, p < 0,001). En un estudio aparte, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con darunavir y cobicistat, como comprimido de combinación a dosis fija, también se asoció con reducciones más bajas de la DMO (medida mediante análisis DEXA de la cadera y la columna lumbar) a lo largo de 48 semanas de tratamiento comparado con darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato.

En un estudio con pacientes adultos virológicamente suprimidos, se observaron mejorías en la DMO a lo largo de 96 semanas después de cambiar a Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos desde una pauta que contiene TDF, comparado con cambios mínimos al mantener la pauta que contiene TDF, evaluado mediante análisis DEXA de la cadera (cambio medio respecto al valor basal del 1,9 % comparado con –0,3 %, p < 0,001) y la columna lumbar (cambio medio respecto al nivel basal de 2,2 % comparado con –0,2 %, p < 0,001).

En un estudio con pacientes adultos virológicamente suprimidos, la DMO no cambió de forma significativa a lo largo de 48 semanas después de cambiar a Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos desde una pauta que contiene abacavir/lamivudina comparado con mantener la pauta que contiene abacavir/lamivudina, evaluado mediante análisis DEXA de la cadera (cambio medio respecto al valor basal de 0,3% comparado con 0,2%, p = 0,55) y la columna lumbar (cambio medio respecto al valor basal de 0,1% comparado con < 0,1%, p = 0,78).

Cambios en las mediciones de la función renal

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija a lo largo de 144 semanas se asociaron con un menor impacto sobre los parámetros de seguridad renal (medidos después de 144 semanas de tratamiento por la eTFG CG y el cociente proteína/creatinina en orina y después de 96 semanas de tratamiento por el cociente albúmina/creatinina en orina) comparado con E/C/F/TDF. A lo largo de 144 semanas de tratamiento, ningún sujeto interrumpió el tratamiento con E/C/F/TAF debido a un acontecimiento adverso renal aparecido durante el tratamiento comparado con 12 sujetos que interrumpieron el tratamiento con E/C/F/TDF (p < 0,001).

En un estudio aparte con pacientes sin tratamiento previo, se asoció emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con darunavir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija con un menor impacto sobre los parámetros de seguridad renal a lo largo de 48 semanas de tratamiento comparado con darunavir y cobicistat administrados con emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (ver también sección 4.4).

En un estudio con pacientes adultos virológicamente suprimidos, las mediciones de proteinuria tubular fueron similares en los pacientes que cambiaron a una pauta que contiene Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos comparado con los pacientes que mantuvieron la pauta basal que contiene abacavir/lamivudina. En la semana 48, la mediana del cambio porcentual en el cociente proteína de unión al retinol/creatinina en orina fue del 4% en el grupo de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos y del 16% en los pacientes que seguían recibiendo la pauta que contiene abacavir/lamivudina; y en el cociente beta-2 microglobulina/creatinina en orina fue del 4% comparado con el 5%.

Población pediátrica

En el estudio GS-US-292-0106, se evaluaron la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en un estudio abierto con 50 adolescentes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo y que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Los pacientes tenían una media de edad de 15 años (rango: 12-17) y el 56% eran mujeres, el 12% eran asiáticos y el 88% eran negros. En el momento basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,7 log10 copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 456 células/mm^3 (rango: 95-1.110) y la mediana de CD4+% fue del 23% (rango: 7-45%). En conjunto, el 22% tenía un ARN del VIH-1 plasmático basal > 100.000 copias/ml. A las 48 semanas, el 92% (46/50) alcanzaron un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml, de forma similar a las tasas de respuesta en los estudios con adultos infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento. El aumento medio con respecto al valor basal en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 224 células/mm^3. No se detectaron resistencias emergentes a E/C/F/TAF hasta la semana 48.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento para la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en estado estacionario de emtricitabina (media ± DE) fueron de 1,8 ± 0,7 µg/ml y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de 10,0 ± 3,1 µg•h/ml. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor IC90 *in vitro* para la actividad anti-VIH-1.

La exposición sistémica a emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina fue administrada con alimentos.

Después de la administración de alimentos a sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 1 hora después de la dosis para tenofovir alafenamida administrado como F/TAF (25 mg) o E/C/F/TAF (10 mg). Las medias de la C_{max} y el AUCúltima (media ± DE) después de una dosis única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrada en Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos con alimentos fueron de 0,21 ± 0,13 µg/ml y de 0,25 ± 0,11 µg•h/ml, respectivamente. Las medias de la C_{max} y la AUCúltima después de una dosis única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado en E/C/F/TAF fueron de 0,21 ± 0,10 µg/ml y de 0,25 ± 0,08 µg•h/ml, respectivamente.

Con respecto a las condiciones de ayuno, la administración de tenofovir alafenamida con una comida de alto contenido graso (~800 kcal, 50% de grasa) dio lugar a una disminución de la Cmax de tenofovir alafenamida (15-37%) y a un aumento del AUC última (17-77%).

Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas fue < 4% y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 µg/ml. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es < 0,7% y fue independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 µg/ml. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80%.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [14C]-emtricitabina, se obtuvo una

recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86%) y las heces (aproximadamente el 14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las PBMC (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat) dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las PBMC y más del 90% inferiores a las concentraciones de tenofovir en plasma comparado con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat).

In vitro, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [14C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86%) y en las heces (aproximadamente 14%). El 13% de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con < 1% de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina vía renal por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la edad, el sexo o la raza para emtricitabina o tenofovir alafenamida.

Población pediátrica

Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida (administrados con elvitegravir y cobicistat) alcanzadas en 24 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat en el estudio GS-US-292-0106 fueron similares a las exposiciones alcanzadas en adultos que nunca habían recibido tratamiento (Tabla 6).

Tabla 6: Farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos que nunca habían recibido tratamiento con antirretrovirales

	Adolescentes			**Adultos**		
	FTCa	TAFb	TFVb	FTCa	TAFc	TFVc
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/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato
FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir
N/A = no aplicable
Los datos se presentan como medias (%CV).
[a] n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102)
[b] n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análisis PK poblacional)
[c] n = 539 (TAF) u 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 y GS-US-292-0104, análisis PK poblacional)

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los individuos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min) en un estudio de fase 1 de tenofovir alafenamida. En otro estudio de fase 1 aparte de emtricitabina sola, la exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg•h/ml). No se ha establecido la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min).

En el estudio GS-US-292-1825, la exposición a emtricitabina y tenofovir en 12 pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) fue significativamente mayor que en pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica, en comparación con los sujetos con función renal normal. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (ver sección 4.8).

No se dispone de datos farmacocinéticos de emtricitabina ni de tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que no reciben hemodiálisis crónica. No se ha establecido la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son más bajas que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrigen por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unido a proteínas (libre) son similares en pacientes con insuficiencia hepática grave y en sujetos con función hepática normal.

Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en los pacientes con infección concomitante por el VHB y/o el VHC.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un

potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

Los estudios preclínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida comparado con tenofovir disoproxilo fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxilo fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxilo fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica , Estearato magnésico

Recubrimiento con película

Opadry II White 85FI8422 contiene alcohol polivinílico, óxido de titanio, polietilenglicol/macrogol y talco.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

Consulte la fecha de caducidad en la caja exterior.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a más de 30 °C. Almacenar en el empaque original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de Emtricitabina de 200 mg y Tenofovir Alafenamida de 25 mg están disponibles en envases de HDPE que contienen paquetes de 30 y 90 unidades.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

No hay requisitos especiales

6 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

MANUFACTURED BY

APL Healthcare Limited,

Unit-IV, Plot No.16, APIIC, Multi Products SEZ,

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District, Andhra Pradesh, INDIA.

7 FECHA DE ELABORACIÓN DEL TEXTO: 25.09.2026

NDC 59651-281-30
NDC 59651-581-90

POM

Este Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos se fabrica bajo la licencia de Gilead Sciences Inc. y Medicines Patent Pool.

TMDA. Reg.No.: XXX XX XX XXXX
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
ZAMBIA Reg. No.: XXX/XXX
NAFDAC Reg. No.: XX-XXXXXX
Rwanda Reg. No.: XXX/XXX
Moçambique Reg No.: XXXX

Seguir para Contenidos

FOLLETO DEL EMPAQUE

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Lea todo el folleto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este folleto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si alguno de los efectos secundarios se agrava o si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
3. Cómo tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
4. Posibles efectos adversos de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
5. Conservación de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
6. Información adicional

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina y 25 mg de tenofovir alafenamida (equivalente a 28 mg de de tenofovir alafenamida fumarato).

La emtricitabina es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (NRTT) y un análogo nucleósido de la 2'-desoxicitidina. La emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar trifosfato de emtricitabina. El trifosfato de emtricitabina inhibe la replicación del VIH mediante la incorporación al ácido desoxirribonucleico (ADN) viral mediante la transcriptasa inversa (RT) del VIH, lo que resulta en la terminación de la cadena del ADN. La emtricitabina tiene actividad contra el VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

El tenofovir alafenamida es un nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (NtRTI) y profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). El tenofovir alafenamida es permeable a las células y debido al aumento de la estabilidad plasmática y la activación intracelular a través de la hidrólisis por catepsina A. El tenofovir alafenamida es más eficaz que el tenofovir disoproxil fumarato para concentrar tenofovir en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) o células diana del VIH, incluidos linfocitos y macrófagos. Posteriormente, el tenofovir intracelular se fosforila al metabolito farmacológicamente activo difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la replicación del VIH mediante la incorporación al ADN viral por la RT del VIH, lo que da como resultado la terminación de la cadena de ADN.

El tenofovir actúa contra el VIH-1, el VIH-2 y el V

El titular de la autorización de comercialización de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos es:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos es fabricado por:

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

1. Qué es Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos y para qué se utiliza

- emtricitabina**,** un medicamento antirretroviral de un tipo conocido como nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIAN)
- tenofovir alafenamida**,** un medicamento antirretroviral de un tipo conocido como nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIANt)

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos bloquea la acción de la enzima transcriptasa inversa, que es esencial para la multiplicación del virus. Por tanto, Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos reduce la cantidad de VIH presente en el organismo.

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en combinación con otros medicamentos se usa para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen al menos 35 kg.

2. Antes de tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

No tome Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

- **Si es alérgico a la emtricitabina,** al tenofovir alafenamida o a cualquier otro de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este folleto).

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando Emtricitabina y Tenofovir alafenamida.

Mientras esté tomando este medicamento **aún puede transmitir el VIH a los demás,** aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando Emtricitabina y Tenofovir alafenamida podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos:

- **Si tiene problemas hepáticos o ha padecido enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B o C, tratados con antirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si padece infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente la mejor pauta de tratamiento para usted.

Si padece infección por hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos. No deje de tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos sin hablar antes con su médico: ver sección 3, *No interrumpa el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos*.

- Su médico puede decidir no prescribirle Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos si el virus tiene una mutación con determinada resistencia, ya que Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos puede no ser capaz de reducir la cantidad de VIH en su organismo de manera efectiva.
- **Si ha tenido una enfermedad renal o si las pruebas han mostrado problemas en los riñones.** Su médico puede solicitar que le realicen análisis de sangre para controlar cómo funcionan sus riñones al inicio y durante el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

Mientras esté tomando Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Una vez que empiece a tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, esté atento a:

- Signos de inflamación o infección
- Dolor articular, rigidez o problemas óseos
- Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente**.**

Para más información, ver sección 4, *Posibles efectos adversos*.

Aunque no se han observado problemas renales con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, existe la posibilidad de que pueda experimentar problemas renales si toma Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos durante un período de tiempo prolongado (ver *Advertencias y precauciones*).

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de 11 años de edad o menores o que pesen menos de 35 kg. No se ha estudiado todavía el uso de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos en niños de 11 años de edad o menores.

Otros medicamentos y Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento**.** Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos puede interaccionar con otros medicamentos. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos o de otros medicamentos pueden cambiar. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis B:

No debe tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos con medicamentos que contengan:

- tenofovir alafenamida
- tenofovir disoproxilo
- lamivudina
- adefovir dipivoxil
- **Consulte con su médico** si está tomando alguno de estos medicamentos.

Otros tipos de medicamentos:
Consulte con su médico si está tomando:
- **antibióticos,** utilizados para tratar las infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis, que contengan:
  - rifabutina, rifampicina y rifapentina
- **medicamentos antivirales utilizados para tratar el VIH:**
  - emtricitabina y tipranavir
- **antiepilépticos,** utilizados para tratar la epilepsia, como por ejemplo:
  - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- **medicamentos a base de plantas** utilizados para tratar la depresión y la ansiedad que contengan:
  - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Informe a su médico si está tomando estos u otros medicamentos. No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

Embarazo y lactancia
- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada y pregunte sobre los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento antirretroviral para usted y para su hijo.

Si ha tomado Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron ITIAN durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos. Esto se debe a que uno de los principios activos de este medicamento pasa a la leche materna. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:
Adultos: un comprimido al día, con o sin alimentos

Adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen al menos 35 kg: un comprimido al día con o sin alimentos
Se recomienda no masticar ni triturar el comprimido debido a su sabor amargo. Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, puede partirlo por la mitad. Trague las dos mitades del comprimido una después de la otra para tomar la dosis completa. No guarde el comprimido dividido.

Tome siempre la dosis recomendada por su médico. Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.

Si recibe diálisis, tome la dosis diaria de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos una vez finalizada la diálisis.

Si toma más Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos del que debe
Si toma más de la dosis recomendada de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, puede correr mayor riesgo de efectos adversos de este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).
Consulte inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda mostrar qué ha tomado.

Si olvidó tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
Es importante que no olvide una dosis de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.
Si olvida una dosis:
- **Si se da cuenta en las 18 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, tiene que tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta 18 horas o más** después de la hora a la que normalmente toma Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si vomita antes de que transcurra 1 hora tras haber tomado Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, tome otro comprimido.

No interrumpa el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.
No interrumpa el tratamiento con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos sin hablar antes con su médico. Interrumpir Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos puede afectar gravemente al correcto funcionamiento de tratamientos futuros. Si se interrumpe Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

Cuando vea que le queda poca cantidad de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, acuda a su médico o farmacéutico para que le proporcione más. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante unos pocos días. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

Si tiene tanto una infección por VIH como hepatitis B, es muy importante no dejar de tomar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, suspender el tratamiento puede producir un empeoramiento de la hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

▪ **Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Posibles efectos adversos graves: informe a un médico inmediatamente
- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y que han sufrido infecciones oportunistas en el pasado (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento antirretroviral. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.
- Se pueden producir también **trastornos autoinmunitarios** (el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo), después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
  - debilidad muscular
  - debilidad que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco
  - palpitaciones, temblor o hiperactividad
- ▪ Si nota cualquiera de los efectos adversos descritos más arriba, informe a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes
(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- ganas de vomitar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes
(*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)
- sueños anormales
- dolor de cabeza
- mareo
- diarrea
- vómitos
- dolor de estómago
- gases (*flatulencia*)
- erupción
- cansancio (*fatiga*)

Efectos adversos poco frecuentes
(*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)
- baja cantidad de glóbulos rojos (*anemia*)
- problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (*dispepsia*)
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (*angioedema*)
- picazón (*prurito*)

- habones (*urticaria*)
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.**

Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento contra el VIH
La frecuencia de los siguientes efectos adversos no es conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis* (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmunitario muy débil y tener sobrepeso pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
- rigidez articular
- molestias y dolor articular (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro)
- dificultades para moverse
- Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

5. Conservación de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

No almacenar a más de 30 °C. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Almacenar en el envase original.
No utilizar Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
No se recomienda exponer este producto a una humedad elevada fuera del envase original durante más de 2 semanas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de los comprimidos de Emtricitabina de 200 mg y Tenofovir Alafenamida de 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de emtricitabina y 25 mg de tenofovir alafenamida (equivalente a 28 mg de tenofovir alafenamida fumarato).

Los demás componentes de los comprimidos son celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

Opadry II Blanco 85FI8422 contiene alcohol polivinílico, óxido de titanio, polietilenglicol/macrogol y talco.

Aspecto de los comprimidos de Emtricitabina de 200 mg y Tenofovir Alafenamida de 25 mg y contenido del envase

Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos son de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula, biconvexos, grabados con “ET” de un lado y lisos del otro.

Los comprimidos de Emtricitabina de 200 mg y Tenofovir Alafenamida de 25 mg están disponibles en envases de HDPE que contienen paquetes de 30 y 90 unidades.

Comunicación de efectos adversos
Para cualquier información sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.
“Si observa algún efecto secundario con el uso de este medicamento, repórtelo inmediatamente por internet a la siguiente dirección de correo electrónico: pharmacovigilance@aurobindo.com”.
Este folleto se aprobó por última vez en 08.11.2023.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Ir para Conteúdos

Rx Apenas

1 NOME DO MEDICAMENTO

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de Emtricitabina e 25 mg Tenofovir Alafenamida (equivalente a 28 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato).

3 FORMA FARMACÊUTICA

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos são de cor Branca a esbranquiçada, em forma de cápsula, biconvexos, com a gravação 'ET' numa das faces e lisos na outra face.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da infeção pelo VIH-1

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg é indicado, em combinação com outros agentes antirretrovirais, para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos e pediátricos a pesar pelo menos 35 kg.

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg é indicado, em combinação com outros agentes antirretrovirais que não sejam inibidores das proteases que precisem de um inibidor da CYP3A, para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes pediátricos a pesar pelo menos 25 kg e menos que 35 kg.

Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao VIH-1

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg é indicado para a profilaxia pré-exposição (PrEP) em adultos e adolescentes em risco com peso mínimo de 35 kg de forma a reduzir o risco de infeção por VIH-1 a partir da aquisição sexual, excluindo indivíduos em risco de sexo vaginal recetivo. Os indivíduos devem ter um teste de VIH-1 negativo imediatamente antes de iniciar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg para PrEP ao VIH-1. [ver Posologia e Via de Administração e Advertências e Precauções]

Limitações de Uso:

A indicação não inclui a utilização de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg em indivíduos com risco de VIH-1 por sexo vaginal recetivo porque a eficácia nesta população não foi avaliada.

4.2 Posologia e modo de administração

Testar no Início e Durante a Utilização de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos para o Tratamento da Infeção pelo VIH-1 ou para a PrEP ao VIH-1

Antes ou ao iniciar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg, testar os indivíduos para infeção pelo vírus da hepatite B.

Antes ou ao iniciar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg, e durante o tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg num cronograma clinicamente apropriado, avaliar a creatinina sérica, depuração estimada da creatinina, glucose na urina e proteína na urina em todos os indivíduos. Nos indivíduos com doença renal crónica, avaliar também o fósforo sérico. [ver Advertências e Precauções]

Rastreio do VIH-1 em Indivíduos a Receber Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg para PrEP ao VIH-1

Rastrear todos os indivíduos para infeção por VIH-1 imediatamente antes de iniciar a utilização de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg para a PrEP ao VIH-1 e pelo menos uma vez a cada 3 meses enquanto estiver a administrar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg, e após o diagnóstico de quaisquer outras infeções sexualmente transmissíveis (IST). [ver Indicações Terapêuticas, Contraindicações e Advertências e Precauções]

Se suspeitar de exposição recente (<1 mês) ao VIH-1 ou existirem sintomas clínicos consistentes com infeção aguda pelo VIH-1, utilizar um teste aprovado ou autorizado pela FDA como auxiliar no diagnóstico da infeção aguda ou primária pelo VIH-1.

Posologia Recomendada para o Tratamento da Infeção pelo VIH-1 em Doentes Adultos e Pediátricos que Pesam pelo Menos 35 kg

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg é uma associação de dose fixa de dois fármacos contendo 200 mg de emtricitabina (FTC) e 25 mg de tenofovir alafenamida (TAF). A dosagem recomendada de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg para o tratamento do VIH-1 é um comprimido tomado por via oral uma vez ao dia com ou sem alimentos em: doentes adultos e pediátricos com peso corporal de pelo menos 25 kg e depuração da creatinina maior ou igual a 30 ml por minuto; ou adultos com depuração da creatinina abaixo de 15 ml por minuto que sejam submetidos a diálise crónica. Nos dias de hemodiálise, administrar a dose diária de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg após o término do tratamento de hemodiálise.

Para as recomendações de dosagem específicas para agentes terceiros coadministrados, consulte as respetivas informações de prescrição.

A segurança e eficácia de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg coadministrado com um inibidor da protease DO VIH-1 que é administrado com ritonavir ou cobicistate não foram estabelecidos em:

- indivíduos pediátricos com peso inferior a 35 kg; ou
- indivíduos adultos com depuração de creatinina abaixo de 15 ml por minuto, com ou sem hemodiálise.

Dosagem Recomendada para PrEP ao VIH-1 em Adultos e Adolescentes a Pesar Pelo Menos 35 kg.

A dosagem de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg para PrEP ao VIH-1 é de um comprimido (contendo 200 mg de FTC e 25 mg de TAF) uma vez ao dia por via oral com ou sem alimentos em não infetados pelo VIH-1:

- adultos e adolescentes a pesar pelo menos 35 kg e depuração da creatinina maior ou igual a 30 ml por minuto; ou
- adultos com depuração de creatinina abaixo de 15 ml por minuto submetidos a hemodiálise crónica. Nos dias de hemodiálise, administrar a dose diária de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg após o término do tratamento de hemodiálise.

Não Recomendado em Indivíduos com Compromisso Renal Grave para Tratamento da Infeção pelo VIH-1 ou para a PrEP ao VIH-1

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg não é recomendado em indivíduos com:

- compromisso renal grave (depuração de creatinina estimada de 15 a menos de 30 ml por minuto); ou
- doença renal em estádio final (ESRD; depuração de creatinina estimada abaixo de 15 ml por minuto) que não são sujeitos a hemodiálise crónica.

Modo de administração

Via oral.

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos deve ser tomado uma vez por dia, com ou sem alimentos. Devido ao sabor amargo, é recomendado que o comprimido revestido por película não seja mastigado ou esmagado.

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir o comprimido inteiro, é possível dividir o comprimido ao meio, ingerindo as duas metades uma após a outra, garantindo que é tomada imediatamente a dose completa.

4.3 Contraindicações

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg para a PrEP ao VIH-1 é contraindicado em indivíduos com estado de VIH-1 desconhecido ou positivo.

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Embora uma supressão virológica efetiva com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções para prevenir a transmissão de acordo com as orientações nacionais.

Doentes coinfetados pelo VIH e vírus da hepatite B ou C

Os doentes com hepatite crónica B ou C em tratamento com terapêutica antirretroviral têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

A segurança e eficácia em doentes coinfetados pelo VIH-1 e pelo vírus da hepatite C (VHC) não foram estabelecidas.

O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos em doentes coinfetados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfetados pelo VIH e VHB que descontinuaram o tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, devem ser cuidadosamente monitorizados com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a paragem ou descontinuação do tratamento.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar, em parte, associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue, é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii.* Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Doentes com infeção pelo VIH-1 contendo mutações

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos deve ser evitado em doentes com infeção pelo VIH-1 contendo a mutação K65R previamente tratados com antirretrovirais.

Terapêutica tripla com nucleósidos

Têm havido notificações de uma elevada taxa de falência virológica e de emergência de resistência numa fase inicial quando o tenofovir disoproxil foi associado à lamivudina e ao abacavir, assim como à lamivudina e à didanosina, num regime de uma vez por dia. Por conseguinte, os mesmos problemas poderão ser observados se Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos for administrado com um terceiro análogo nucleosídeo.

Infeções oportunistas

Os doentes em tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos ou qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH e, por isso, devem permanecer sob observação clínica cuidadosa de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Nefrotoxicidade

Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida.

Recomenda-se a avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, bem como a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes, conforme clinicamente adequado. Em doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica

De uma forma geral, Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos deve ser evitado, mas pode ser utilizado em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos (ver secção 4.2). Num estudo com emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) em adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, a eficácia manteve-se durante 48 semanas, mas a exposição à emtricitabina foi significativamente mais elevada do que em doentes com função renal normal. Embora não tenham sido identificadas questões de segurança adicionais, as implicações do aumento da exposição à emtricitabina permanecem desconhecidas.

Coadministração com outros medicamentos

Não se recomenda a coadministração de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos com certos anticonvulsivantes (p. ex., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína), antimicobacterianos (p. ex., rifampicina, rifabutina, rifapentina), hipericão e inibidores da protease (IP) do VIH que não sejam o atazanavir, o lopinavir e o darunavir (ver secção 4.5).

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir

alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a emtricitabina com outros medicamentos é baixa. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da emtricitabina e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da gp-P e da BCRP podem levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida. Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade da gp-P (p. ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) diminuam a absorção do tenofovir alafenamida, resultando na diminuição da concentração plasmática do tenofovir alafenamida o que pode levar à perda do efeito terapêutico de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos e ao desenvolvimento de resistência. Prevê-se que a coadministração de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos com outros medicamentos que inibem a atividade da gp-P e da BCRP (p. ex., cobicistate, ritonavir, ciclosporina) aumente a absorção e a concentração plasmática do tenofovir alafenamida. Com base em dados de um estudo *in vitro*, não é de esperar que a coadministração de tenofovir alafenamida e inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostate) aumente a exposição sistémica ao tenofovir *in vivo*.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 *in vitro*. Não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. O tenofovir alafenamida é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3 *in vitro*. A distribuição do tenofovir alafenamida no organismo pode ser afetada pela atividade do OATP1B1 e do OATP1B3.

Outras interações

O tenofovir alafenamida não é um inibidor da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Não se sabe se o tenofovir alafenamida é um inibidor de outras enzimas UGT. A emtricitabina não inibiu a reação de glucuronidação de um substrato não específico da UGT *in vitro*.

As interações entre os componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos e potenciais medicamentos coadministrados, estão indicadas na Tabela 2 (um aumento é indicado como "↑", uma diminuição como "↓", sem alteração como "↔"). As interações descritas baseiam-se em estudos realizados com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos ou com os componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos, como agentes individuais e/ou em associação, ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos.

Tabela 1: Interações entre os componentes individuais de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	**Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos**
ANTI-INFECIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol Itraconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Prevê-se que a coadministração de cetoconazol ou de itraconazol, os quais são inibidores potentes da gp-P, aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/10 mg uma vez por dia.
Fluconazol Isavuconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos. A coadministração de fluconazol ou de isavuconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	Administrar a dose de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos. A coadministração de rifampicina, rifabutina e rifapentina, os quais são todos indutores da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos e de rifabutina, rifampicina ou rifapentina não é recomendada.
Medicamentos para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C		
Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	*Ledipasvir*: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% *Sofosbuvir*: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% *Metabolito do sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% *Emtricitabina*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Cmin: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ Cmax: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir ou sofosbuvir. Administrar a dose de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)4	*Ledipasvir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Sofosbuvir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Metabolito do sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir ou sofosbuvir. Administrar a dose de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)/ velpatasvir (100 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)3	*Sofosbuvir*: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ *Metabolito do sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% *Velpatasvir*: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% *Emtricitabina*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Administrar a dose de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg±100 mg uma vez por dia)7/ emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)3	*Sofosbuvir*: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% *Metabolito do sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ *Velpatasvir*: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ *Voxilaprevir*: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% *Emtricitabina*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg±100 mg uma vez por dia)7/ emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)4	*Sofosbuvir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Metabolito do sofosbuvir GS-331007*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ *Velpatasvir*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Emtricitabina*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir alafenamida*: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Administrar a dose de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
ANTIRRETROVIRAIS		

Inibidores da protease do VIH		
Atazanavir/cobicistate (300 mg/150 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg)	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% *Atazanavir*: AUC: ↔ , C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/10 mg uma vez por dia.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg)	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↑ 91% Cmax: ↑ 77% *Atazanavir*: AUC: ↔ , C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/10 mg uma vez por dia.
Darunavir/cobicistate (800/150 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)[5]	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir*: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% *Darunavir*: AUC: ↔ , C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/10 mg uma vez por dia.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	*Tenofovir alafenamida:* AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Tenofovir*: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% *Darunavir*: AUC: ↔ , C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/10 mg uma vez por dia.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/10 mg uma vez por dia.
Tipranavir/ritonavir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Tipranavir/ritonavir resulta na indução da gp-P. Prevê-se que a exposição ao tenofovir alafenamida diminua quando se utiliza tipranavir/ritonavir em associação com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos.	A coadministração com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos não é recomendada.
Outros inibidores da protease	O efeito é desconhecido.	Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outros inibidores da protease.
Outros antirretrovirais para o VIH		
Dolutegravir (50 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Dolutegravir*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/25 mg uma vez por dia.
Rilpivirina (25 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	*Tenofovir alafenamida*: AUC: ↔ Cmax: ↔ *Rilpivirina*: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/25 mg uma vez por dia.
Efavirenz (600 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (40 mg uma vez por dia)[4]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 22%	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/25 mg uma vez por dia.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Não é de prever que a exposição ao tenofovir alafenamida seja afetada pelo maraviroc, nevirapina ou raltegravir, nem é de prever que afete as vias metabólicas e de excreção relevantes para o maraviroc, nevirapina ou raltegravir.	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/25 mg uma vez por dia.
ANTICONVULSIVANTES		

Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos. A coadministração de oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína, os quais são todos indutores da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos e oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína não é recomendada.
Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos
Carbamazepina (titulada desde 100 mg até 300 mg duas vezes por dia), emtricitabina/ tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg uma vez por dia)[5,6]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57% A coadministração de carbamazepina, um indutor da gp-P, diminui as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos e carbamazepina não é recomendada.
ANTIDEPRESSIVOS		
Sertralina (50 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ *Sertralina*: AUC: ↑ 9% C_{max}: ↑ 14%	Não são necessários ajustes posológicos de sertralina. Administrar a dose de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (*Hypericum perforatum*)	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos. A coadministração de hipericão, um indutor da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos com hipericão não é recomendada.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Prevê-se que a coadministração de ciclosporina, um inibidor potente da gp-P, aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A dose recomendada de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos é de 200/10 mg uma vez por dia.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia), etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg uma vez por dia)[5]	*Norelgestromina*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Norgestrel*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ *Etinilestradiol*: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de norgestimato/etinilestradiol. Administrar a dose de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por via oral (dose única de 2,5 mg), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	*Midazolam*: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de midazolam. Administrar a dose de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Midazolam administrado por via intravenosa (dose única de 1 mg), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	*Midazolam*: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

[1] Quando são indicadas doses, estas são as doses utilizadas nos estudos clínicos de interação medicamentosa.
[2] Quando estiverem disponíveis os dados dos estudos de interação medicamentosa.
[3] Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
[4] Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
[5] Estudo realizado com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
[6] Neste estudo, emtricitabina/tenofovir alafenamida foi tomado com alimentos.
[7] Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas em doentes infetados pelo VHC.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos ou dos seus componentes em mulheres grávidas. Os dados sobre a utilização de tenofovir alafenamida em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes (menos de 300 resultados de gravidezes). Contudo, uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de toxicidade malformativa ou fetal/neonatal associada à emtricitabina.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos da emtricitabina no que respeita aos parâmetros de fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós- natal. Os estudos com tenofovir alafenamida em animais não demonstraram haver evidência de efeitos nefastos nos parâmetros de fertilidade, gravidez ou desenvolvimento fetal.

Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o tenofovir alafenamida é excretado no leite humano. Demonstrou-se que a emtricitabina é excretada no leite humano. Em estudos em animais demonstrou-se que o tenofovir é excretado no leite.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos de emtricitabina e tenofovir em recém- nascidos/lactentes. Por este motivo, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos não deve ser utilizado durante a amamentação.

Para evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem, em qualquer circunstância.

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade com a utilização de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos no ser humano. Nos estudos em animais não houve quaisquer efeitos de emtricitabina e tenofovir alafenamida no acasalamento ou nos parâmetros de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos pode ter efeitos reduzidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados de segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 nos quais doentes infetados pelo VIH-1 receberam medicamentos contendo emtricitabina e tenofovir alafenamida e da experiência pós-comercialização. Em estudos clínicos com doentes adultos sem terapêutica prévia a receberem emtricitabina e tenofovir alafenamida com elvitegravir e cobicistate, na forma de um comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir 150 mg/cobicistate

150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (como fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) durante 144 semanas, as reações adversas notificadas mais frequentemente foram diarreia (7%), náuseas (11%) e cefaleias (6%).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas da tabela 2 estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas conforme se segue: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10) e pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabela 2: Lista tabelada de reações adversas[1]

Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes:	anemia[2]
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	sonhos anormais
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	cefaleias, tonturas
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	náuseas
Frequentes:	diarreia, vómitos, dor abdominal, flatulência
Pouco frequentes:	dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	erupção cutânea
Pouco frequentes:	angioedema[3], [4], prurido, urticária[4]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	fadiga

[1] Com exceção do angioedema, anemia e urticária (ver notas de rodapé 2, 3 e 4), todas as reações adversas foram identificadas com base em estudos clínicos com medicamentos contendo F/TAF. As frequências foram obtidas a partir de estudos clínicos de Fase 3 com E/C/F/TAF em 866 doentes adultos sem terapêutica prévia, durante 144 semanas de tratamento (GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111).

[2] Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos com medicamentos contendo F/TAF, mas foi identificada em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização da emtricitabina quando utilizada com outros antirretrovirais.

[3] Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo emtricitabina.

[4] Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo tenofovir alafenamida.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida.

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos

Nos estudos em doentes sem terapêutica prévia, em ambos os grupos de tratamento contendo tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato observaram-se aumentos dos parâmetros dos lípidos em jejum para o colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) pelo método direto e triglicéridos na semana 144, em relação ao valor inicial. O aumento mediano dos referidos parâmetros desde o início foi superior no grupo de E/C/F/TAF em comparação com o grupo do elvitegravir 150 mg/cobicistate 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) na semana 144 ($p < 0,001$, em termos de diferença entre grupos de tratamento para o colesterol total em jejum, C- LDL e C-HDL direto e triglicéridos). A alteração mediana (Q1, Q3) na razão entre o colesterol total e o colesterol-HDL na semana 144, em relação ao valor inicial, foi de 0,2 (-0,3; 0,7) no grupo de E/C/F/TAF e 0,1 (-0,4; 0,6) no grupo do E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para a diferença entre grupos de tratamento).

Num estudo de doentes virologicamente suprimidos que transitaram de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida

Comprimidos mantendo o terceiro agente antirretroviral (estudo GS-US-311- 1089), observaram-se aumentos, em relação ao início do estudo, nos parâmetros lipídicos em jejum colesterol total, colesterol LDL direto e triglicerídeos no braço de Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos comparativamente com o braço de emtricitabina/tenofovir disproxil fumarato no qual se observaram alterações baixas ($p \leq 0,009$ para a diferença, entre grupos de tratamento, nas alterações em relação ao início do estudo). Houve alterações baixas em relação ao início do estudo nos valores medianos em jejum para o colestrol HDL e para a glicose ou no rácio em jejum entre o colesterol total e o colesterol HDL em qualquer dos braços de tratamento na semana 96. Nenhuma das alterações foi considerada clinicamente relevante.

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos que mudaram de abacavir/lamivudina para Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos mantendo o terceiro agente antirretroviral (estudo GS-US-311-1717), observaram-se alterações mínimas nos parâmetros dos lípidos.

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral.

População pediátrica

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0106), no qual doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade, infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia, receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate em 50 doentes adolescentes foi semelhante ao observado nos adultos.

Outras populações especiais

Doentes com compromisso renal

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 144 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0112), no qual 248 doentes infetados pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de filtração glomerular estimada pelo método de Cockcroft-Gault [TFGeCG]: 30-69 ml/min) que ou não tinham recebido terapêutica prévia (n = 6) ou estavam virologicamente suprimidos (n = 242) receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado foi semelhante ao observado nos doentes com função renal normal.

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto de grupo único (GS-US-292-1825), no qual 55 doentes infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos com doença renal terminal (TFGeCG < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Não foram identificadas questões de segurança adicionais em doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receber emtricitabina e tenofovir alafenamida, em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB

Num estudo clínico aberto (GS-US-292-1249), avaliou-se a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) em 72 doentes coinfetados pelo VIH/VHB a receberem tratamento para o VIH, até à semana 48, no qual os doentes mudaram de outro regime antirretroviral (que incluiu tenofovir disoproxil fumarato [TDF] em 69 de 72 doentes) para E/C/F/TAF. Com base nestes dados limitados, o perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida em combinação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa, em doentes com coinfeção pelo VIH/VHB, foi semelhante ao observado nos doentes com monoinfeção pelo VIH-1.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (vermsecção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente.

A emtricitabina pode ser removida por hemodiálise, a qual remove aproximadamente 30% da dose de emtricitabina, durante um período de diálise de 3 horas, iniciada 1,5 horas após a administração da dose de emtricitabina. O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações, código ATC: J05AR17

Mecanismo de ação

A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicitidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ácido desoxirribonucleico (ADN) viral através da transcriptase reversa (TR) do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e um pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil fumarato em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) ou em células alvo do VIH, incluindo os linfócitos e os macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN. O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

Atividade antiviral in vitro

A emtricitabina e o tenofovir alafenamida demonstraram ter uma atividade antiviral sinérgica em culturas de células. Não se observou antagonismo com a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida quando associados a outros agentes antirretrovirais.

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, na linhagem celular MAGI CCR5 e nas CsMSP. Os valores da concentração eficaz a 50% (CE50) para a emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 µM. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os clades A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE50 variaram de 0,007 a 0,075 µM) e demonstrou atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE50 variaram de 0,007 a 1,5 µM).

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 subtipo B foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE50 para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 2,0 a 14,7 nM. O tenofovir alafenamida apresentou atividade antiviral em culturas de células contra todos os grupos do VIH-1 (M, N e O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE50 variaram entre 0,10 e 12,0 nM) e demonstrou ter atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE50 variaram de 0,91 a 2,63 nM).

Resistência

In vitro

A sensibilidade diminuída à emtricitabina está associada às mutações M184V/I na TR do VIH-1. Os isolados do VIH-1 com sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida exprimem uma mutação K65R na TR do VIH-1; para além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do VIH-1.

Doentes sem experiência terapêutica prévia

Numa análise agrupada de doentes sem terapêutica antirretroviral prévia a receberem emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate, na forma de um comprimido de associação de dose fixa, dos estudos de Fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, efetuou-se a genotipagem em isolados plasmáticos do VIH-1 de todos os doentes com um ARN VIH-1 ≥ 400 cópias/ml aquando da confirmação da falência virológica, na semana 144 ou na altura da descontinuação precoce do medicamento do estudo. Até à semana 144, observou-se o desenvolvimento de uma ou mais mutações primárias associadas a resistência à emtricitabina, tenofovir alafenamida ou elvitegravir nos isolados de VIH-1 de 12 em 22 doentes com dados genotípicos avaliáveis de isolados emparelhados desde o início do estudo e isolados de falência terapêutica com E/C/F/TAF (12 em 866 doentes [1,4%]), em comparação com 12 em 20 isolados de falência terapêutica de doentes com dados genotípicos avaliáveis no grupo do E/C/F/TDF (12 em 867 doentes [1,4%]). No grupo de E/C/F/TAF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 11) e a K65R/N (n = 2) na TR e a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) e N155H (n = 2) na integrase. Dos isolados de VIH-1 de 12 doentes com desenvolvimento de resistência, no grupo E/C/F/TDF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 9), a K65R/N (n = 4) e a L210W (n = 1) na TR e a E92/Q/V (n = 4), e a Q148R (n = 2), e a N155H/S (n = 3) na integrase. A maioria dos isolados do VIH-1 de doentes em ambos os grupos de tratamento que desenvolveram mutações de resistência ao elvitegravir na integrase também desenvolveram mutações de resistência à emtricitabina na TR.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB

Num estudo clínico em doentes infetados pelo VIH com supressão virológica coinfetados com hepatite B crónica, que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF), durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 doentes qualificaram-se para análise de resistência. Nestes 2 doentes, não foram identificadas substituições de aminoácidos associadas a resistência a qualquer um dos componentes de E/C/F/TAF no VIH-1 ou VHB.

Resistência cruzada em doentes infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia ou virologicamente suprimidos Os vírus resistentes à emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas retiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e à zidovudina.

As mutações K65R e K70E resultam numa sensibilidade diminuída ao abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, mas retêm a sensibilidade à zidovudina.

O VIH-1 resistente a multinucleósidos com uma mutação T69S com inserção dupla ou com um complexo de mutações Q151M incluindo K65R apresentou sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida.

Dados clínicos

Não se realizaram estudos de eficácia e segurança em doentes sem experiência terapêutica prévia com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

A eficácia clínica de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos foi estabelecida com base em estudos realizados com emtricitabina e tenofovir alafenamida quando administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa de E/C/F/TAF.

Doentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia

Nos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (n = 866) uma vez por dia ou 200 mg de emtricitabina + 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (n = 867) uma vez por dia, ambos administrados com 150 mg de elvitegravir + 150 mg de cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. A idade média era de 36 anos (intervalo: 18-76), 85% eram do sexo masculino, 57% eram caucasianos, 25% eram negros, e 10% eram asiáticos. Dezanove por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. O ARN VIH-1 plasmático médio inicial era de 4,5 log10 cópias/ml (intervalo: 1,3-7,0) e 23% tinham cargas virais iniciais > 100.000 cópias/ml. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 427 células/mm^3 (intervalo: 0-1.360) e 13% tinham uma contagem de células CD4+ < 200 células/mm^3.

E/C/F/TAF demonstrou superioridade estatística na obtenção de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com o E/C/F/TDF às 144 semanas. A diferença percentual foi de 4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%). Os resultados agrupados do tratamento às 48 e às 144 semanas estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Resultados virológicos agrupados dos Estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 nas semanas 48 e 144a,b

	Semana 48		**Semana 144**	
	E/C/F/TAF (n = 866)	**E/C/F/TDF[e] (n = 867)**	**E/C/F/TAF (n = 866)**	**E/C/F/TDF (n = 867)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	92%	90%	84%	80%
Diferença entre tratamentos	2,0% (IC 95%: -0,7% a 4,7%)		4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml [c]	4%	4%	5%	4%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144	4%	6%	11%	16%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte[d]	1%	2%	1%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[e]	2%	4%	9%	11%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	1%	< 1%	1%	1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por subgrupo				
Idade < 50 anos ≥ 50 anos	716/777 (92%) 84/89 (94%)	680/753 (90%) 104/114 (91%)	647/777 (83%) 82/89 (92%)	602/753 (80%) 92/114 (81%)
Sexo Masculino Feminino	674/733 (92%) 126/133 (95%)	673/740 (91%) 111/127 (87%)	616/733 (84%) 113/133 (85%)	603/740 (81%) 91/127 (72%)
Raça Negra Não negra	197/223 (88%) 603/643 (94%)	177/213 (83%) 607/654 (93%)	168/223 (75%) 561/643 (87%)	152/213 (71%) 542/654 (83%)
Carga viral inicial ≤ 100.000 cópias/ml > 100.000 cópias/ml	629/670 (94%) 171/196 (87%)	610/672 (91%) 174/195 (89%)	567/670 (85%) 162/196 (83%)	537/672 (80%) 157/195 (81%)

Contagem inicial de células CD4+ < 200 células/mm^3 ≥ 200 células/mm^3	96/112 (86%) 703/753 (93%)	104/117 (89%) 680/750 (91%)	93/112 (83%) 635/753 (84%)	94/117 (80%) 600/750 (80%)
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Diferença entre tratamentos	0,4% (IC 95%: -3,0% a 3,8%)		5,4% (IC 95%: 1,5% a 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

[a] A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 294 e 377 (inclusive); a janela da semana 144 encontrava-se entre o dia 966 e 1049 (inclusive).

[b] Em ambos os estudos, os doentes foram estratificados em função do ARN VIH-1 (≤ 100.000 cópias/ml, > 100.000 cópias/ml a ≤ 400.000 cópias/ml, ou > 400.000 cópias/ml), da contagem de células CD4+ (< 50 células/µl, 50-199 células/µl, ou ≥ 200 células/µl), e por região (EUA ou exterior-EUA).

[c] Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou 144; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

[d] Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo ao longo de toda a janela de tempo desde o dia 1 se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

[e] Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo foi de 230 células/mm3 em doentes a receberem E/C/F/TAF e 211 células/mm3 em doentes a receberem E/C/F/TDF (p = 0,024) na semana 48, e 326 células/mm3 em doentes tratados com E/C/F/TAF e 305 células/mm3 em doentes tratados com E/C/F/TDF (p = 0,06) na semana 144.

A eficácia clínica de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos em doentes sem exposição a terapêutica prévia também foi estabelecida com base num estudo realizado com emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) quando administrados com darunavir (800 mg) e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (D/C/F/TAF). No Estudo GS-US-299-0102, os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receber a associação de dose fixa de D/C/F/TAF uma vez por dia (n = 103) ou darunavir e cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato uma vez por dia (n = 50). As proporções de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e < 20 cópias/ml no plasma estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados virológicos do Estudo GS-US-299-0102 na Semana 24 e 48[a]

	Semana 24		**Semana 48**	
	D/C/F/TAF (n = 103)	**Darunavir, cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)**	**D/C/F/TAF (n = 103)**	**Darunavir, cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	75%	74%	77%	84%
Diferença entre tratamentos	3,3% (IC 95%: -11,4% a 18,1%)		-6,2% (IC 95%: -19,9% a 7,4%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml[b]	20%	24%	16%	12%
Sem dados virológicos na janela da Semana 48	5%	2%	8%	4%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte[c]	1%	0	1%	2%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[d]	4%	2%	7%	2%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0	0	0
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	55%	62%	63%	76%
Diferença entre tratamentos	-3,5% (IC 95%: -19,8% a 12,7%)		-10,7% (IC 95%: -26,3% a 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

[a] A janela da Semana 48 encontrava-se entre o Dia 294 e o Dia 377 (inclusive).

[b] Inclui doentes que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48, doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

[c] Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo desde o Dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

[d] Inclui indivíduos que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com supressão virológica

No Estudo GS-US-311-1089, avaliou-se a eficácia e a segurança ao mudar-se de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, mantendo simultaneamente o terceiro agente antirretroviral num estudo aleatorizado, em dupla ocultação realizado em adultos infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos (n = 663). Os doentes deveriam ter mantido uma supressão estável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) no seu regime inicial durante, pelo menos, 6 meses e estarem infetados pelo VIH-1 sem mutações de resistência à emtricitabina ou ao tenofovir alafenamida antes da entrada no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos (n = 333), ou permanecerem no seu regime inicial contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330). Os doentes foram estratificados em função da classe do terceiro agente do regime de tratamento anterior. No início, 46% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em associação com um IP potenciado e 54% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em associação com um terceiro agente não potenciado.

Os resultados do tratamento do Estudo GS-US-311-1089 durante 48 e 96 semanas são apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Resultados virológicos do Estudo GS-US-311-1089 nas semanas 48[a] e 96[b]

	Semana 48	**Semana 96**

	Regime contendo Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos (n = 333)	**Regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**	**Regime contendo Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos (n = 333)**	**Regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	94%	93%	89%	89%
Diferença entre tratamentos	1,3% (IC 95%: -2,5% a 5,1%)		-0,5% (IC 95%: -5,3% a 4,4%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml[c]	< 1%	2%	2%	1%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 96	5%	5%	9%	10%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morted	2%	1%	2%	2%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[e]	3%	5%	7%	9%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	< 1%	0	0	<1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por regime de tratamento anterior				
IP potenciados	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Outros terceiros agentes	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

IP = inibidor da protease

[a] A janela da semana 48 foi entre o dia 294 e o dia 377 (inclusive). b A janela da semana 96 foi entre o dia 630 e o dia 713 (inclusive).

[c] Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou semana 96, doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção apresentavam um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

[d] Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo desde o dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

[e] Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

No estudo GS-US-311-1717, doentes que se encontravam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses num regime contendo abacavir/lamivudina, foram aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos (n = 280), mantendo o terceiro agente antirretroviral inicial, ou permanecerem no seu regime inicial contendo abacavir/lamivudina (n = 276).

Os doentes foram estratificados em função da classe do terceiro agente do regime de tratamento anterior. No início, 30% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina em associação com um inibidor da protease potenciado, e 70% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina em associação com um terceiro agente não potenciado. Na semana 48, as taxas de sucesso virológico foram: regime contendo Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos: 89,7% (227 de 253 participantes); regime contendo abacavir/lamivudina: 92,7% (230 de 248 participantes). Na semana 48, a mudança para um regime contendo Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos foi não inferior à permanência no regime inicial contendo abacavir/lamivudina no que diz respeito à manutenção do ARN VIH-1 < 50 cópias/ml.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado

No Estudo GS-US-292-0112, avaliou-se a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida num estudo clínico aberto no qual 242 doentes com infeção pelo VIH-1, com compromisso renal ligeiro a moderado (TFGeCG: 30-69 ml/min) mudaram para emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média era de 58 anos (intervalo: 24-82), com 63 doentes (26%) com idade ≥ 65 anos. Setenta e nove por cento eram do sexo masculino, 63% eram caucasianos, 18% eram negros, e 14% eram asiáticos. Treze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. No início, a TFGe mediana era de 56 ml/min e 33% dos doentes tinham uma TFGe de 30 a 49 ml/min. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 664 células/mm3 (intervalo: 126-1.813).

Na semana 144, 83,1% (197/237 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa.

No estudo GS-US-292-1825, avaliou-se a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa, num estudo clínico aberto de grupo único, no qual 55 adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (TFGeCG < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média foi de 48 anos (intervalo 23-64). Setenta e seis por cento eram do sexo masculino, 82% eram de raça negra e 18% eram de raça caucasiana. Quinze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 545 células/mm3 (intervalo 205-1473). Na semana 48, 81,8% (44/55 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. Não houve alterações clinicamente significativas nas análises laboratoriais dos lípidos em jejum nos doentes que mudaram.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB

No estudo aberto GS-US-292-1249, a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF), foram avaliadas em doentes adultos coinfetados pelo VIH-1 e hepatite B crónica.

Sessenta e nove dos 72 doentes estavam sob terapêutica antirretroviral prévia contendo TDF. No início do tratamento com E/C/F/TAF, os 72 doentes tinham apresentado supressão do VIH (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante pelo menos 6 meses com ou sem supressão do ADN VHB e apresentavam função hepática compensada. A idade média era de 50 anos (intervalo 28-67), 92% dos doentes eram do sexo masculino, 69% eram caucasianos, 18% eram negros e 10% eram asiáticos. A contagem média de células CD4+ no início do estudo era de 636 células/mm3 (intervalo 263-1498). Oitenta e seis por cento dos doentes (62/72) apresentavam supressão do VHB (ADN VHB < 29 UI/ml) e 42% (30/72) eram positivos para AgHBe no início do estudo.

Dos doentes que eram positivos para AgHBe no início do estudo, 1/30 (3,3%) alcançou seroconversão para anti-HBe na semana 48. Dos doentes que eram positivos para AgHBs no início do estudo, 3/70 (4,3%) alcançaram seroconversão para anti-HBs na semana 48.

Na semana 48, 92% dos doentes (66/72) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. A alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ na semana 48 foi de -2 células/mm3. Noventa e dois por cento (66/72 doentes) apresentavam ADN VHB < 29 UI/ml utilizando uma análise em falta = falência na semana 48. Dos 62 doentes que apresentavam supressão do VHB no início do estudo, 59 permaneceram com supressão e 3 apresentaram dados em falta. Dos 10 doentes que não apresentavam supressão do VHB no início do estudo (ADN VHB ≥ 29 UI/ml), 7 passaram a apresentar supressão, 2 permaneceram com níveis detetáveis e 1 apresentou dados em falta.

Existem dados clínicos limitados sobre a utilização de E/C/F/TAF em doentes coinfetados por VIH/VHB sem experiência terapêutica prévia.

Alterações nas determinações da densidade mineral óssea

Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa foram associados a reduções menores da densidade mineral óssea (DMO) em comparação com E/C/F/TDF durante 144 semanas de tratamento, determinadas por absorciometria de Raios X de dupla energia (DXA) da anca (alteração média: -0,8% vs. -3,4%, p < 0,001) e da coluna lombar (alteração média: -0,9% vs. -3,0%, p < 0,001). Num outro estudo, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com darunavir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa também foram associados a reduções menores da DMO (determinadas por DXA da anca e da coluna lombar) durante 48 semanas de tratamento em comparação com darunavir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, observaram-se melhorias da DMO durante 96 semanas, após a mudança de um regime contendo TDF para Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, comparativamente com a manutenção num regime contendo TDF no qual se observaram alterações mínimas, conforme determinado por DXA da anca (alteração média em relação ao início do estudo de 1,9% *vs.* -0,3%, *p* < 0,001) e da coluna lombar (alteração média em relação ao início do estudo de 2,2% *vs.* -0,2%, *p* < 0,001).

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, a DMO não sofreu alteração significativa durante 48 semanas após a mudança de um regime contendo abacavir/lamivudina para Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, comparativamente com a manutenção num regime contendo abacavir/lamivudina, conforme determinado por DXA da anca (alteração média em relação ao início do estudo de 0,3% *vs.* 0,2%, p = 0,55) e da coluna lombar (alteração média em relação ao início do estudo de 0,1% *vs.* < 0,1%, p = 0,78).

Alterações nas determinações da função renal

Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa durante 144 semanas foram associados a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal (determinados após 144 semanas de tratamento pela TFGeCG e a razão entre a proteína na urina e a creatinina e, após 96 semanas de tratamento, pela razão entre a albumina na urina e a creatinina) em comparação com E/C/F/TDF. Durante as 144 semanas de tratamento, nenhum participante descontinuou E/C/F/TAF devido a um acontecimento adverso renal resultante do tratamento em comparação com os 12 participantes que descontinuaram E/C/F/TDF (p < 0,001).

Num outro estudo separado realizado em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com darunavir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa foram associados a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal durante 48 semanas de tratamento em comparação com darunavir e cobicistate administrados com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (ver também secção 4.4).

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, observaram-se valores de proteinúria tubular semelhantes nos doentes que mudaram para um regime contendo Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos comparativamente com os doentes que permaneceram no regime inicial contendo abacavir/lamivudina. Na semana 48, a alteração percentual mediana na razão entre a proteína de ligação ao retinol e creatinina na urina foi de 4% no grupo Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos e de 16% nos doentes que permaneceram no regime contendo abacavir/lamivudina; na razão entre a beta-2 microglobulina e creatinina na urina, a alteração percentual mediana foi de 4% *vs.* 5%.

População pediátrica

No Estudo GS-US-292-0106, avaliou-se a eficácia, segurança e farmacocinética de emtricitabina e tenofovir alafenamida num estudo aberto no qual 50 adolescentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Os doentes tinham uma idade média de 15 anos (intervalo: 12-17), e 56% eram do sexo feminino, 12% eram asiáticos e 88% eram negros. No início do estudo, o ARN VIH-1 plasmático mediano era de 4,7 log10 cópias/ml, a contagem mediana de células CD4+ era de 456 células/mm3 (intervalo: 95-1.110), e a percentagem mediana de CD4+ era de 23% (intervalo: 7-45%). Globalmente, 22% apresentavam um ARN VIH-1 plasmático inicial > 100.000 cópias/ml. Às 48 semanas, 92% (46/50) atingiram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, semelhante às taxas de resposta nos estudos em adultos com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia. O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo até à semana 48 foi de 224 células/mm^3. Não se detetou resistência emergente a E/C/F/TAF até à semana 48.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A emtricitabina é rápida e extensamente absorvida após administração oral, com concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 1 a 2 horas após a dose. Após a administração oral de doses múltiplas de emtricitabina a 20 indivíduos infetados pelo VIH-1, as concentrações plasmáticas máximas de emtricitabina no estado de equilíbrio (média ± DP) (C_{max}) foram de 1,8 ± 0,7 µg/ml e a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo durante um intervalo de administração de 24 horas (AUC) foi de 10,0 ± 3,1 µg•h/ml. A concentração mínima média plasmática no estado de equilíbrio 24 horas após a dose foi igual ou maior do que o valor da CI90 média *in vitro* da atividade anti-VIH-1.

A exposição sistémica à emtricitabina não foi afetada quando a emtricitabina foi administrada com alimentos.

Após a administração de alimentos a indivíduos saudáveis, observaram-se concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 1 hora após a dose para o tenofovir alafenamida administrado como F/TAF (25 mg) ou E/C/F/TAF (10 mg). As C_{max} e AUClast médias (média ± DP) no estado

pós-prandial após uma dose única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado em Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos foram respetivamente de 0,21 ± 0,13 µg/ml e de 0,25 ± 0,11 µg•h/ml. As C_{max} e AUClast médias após uma dose única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado em E/C/F/TAF foram respetivamente de 0,21 ± 0,10 µg/ml e de 0,25 ± 0,08 µg•h/ml.

Em relação ao estado de jejum, a administração de tenofovir alafenamida com uma refeição de alto teor em gorduras (~800 kcal, 50% de gorduras) resultou numa diminuição da C_{max} (15-37%) de tenofovir alafenamida e num aumento da AUClast (17-77%).

Distribuição

A ligação *in vitro* da emtricitabina às proteínas plasmáticas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02-200 µg/ml. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de ~ 1,0 e a razão das concentrações médias do fármaco entre sémen e plasma foi de ~ 4,0.

A ligação *in vitro* do tenofovir às proteínas do plasma humano é < 0,7% e é independente da concentração no intervalo de 0,01-25 µg/ml. A ligação *ex vivo* de tenofovir alafenamida às proteínas do plasma humano, em amostras recolhidas durante os estudos clínicos, foi de aproximadamente 80%.

Biotransformação

Estudos *in vitro* indicam que a emtricitabina não é um inibidor das enzimas do CYP humano. Após a administração de [^{14}C]-emtricitabina, a recuperação completa da dose de emtricitabina foi efetuada na urina (~ 86%) e nas fezes (~ 14%). Treze por cento da dose foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos putativos. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da fração tiol para formar os diastereoisómeros 3´-sulfóxido (~ 9% da dose) e a conjugação com o ácido glucurónico para formar o 2´-O-glucoronido (~ 4% da dose). Não foram identificados outros metabolitos.

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela catepsina A nas CsMSP (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolizado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato. Em estudos clínicos no ser humano, uma dose oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado com emtricitabina e elvitegravir e cobicistate) resultou em concentrações de tenofovir difosfato > 4 vezes superiores nas CsMSP e concentrações > 90% inferiores de tenofovir no plasma em comparação com uma dose oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (administrado com emtricitabina e elvitegravir e cobicistate).

In vitro, o tenofovir alafenamida não é metabolizado pelo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6. O tenofovir alafenamida é minimamente metabolizado pelo CYP3A4. A exposição ao tenofovir alafenamida não foi significativamente afetada com a coadministração da sonda efavirenz, um indutor moderado do CYP3A. Após a administração de tenofovir alafenamida, a radioatividade plasmática de [^{14}C] demonstrou ter um perfil dependente do tempo, sendo o tenofovir alafenamida a espécie mais abundante nas primeiras horas iniciais e o ácido úrico no restante período de tempo.

Eliminação

A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, sendo que aproximadamente 86% da dose foi recuperada na urina e aproximadamente 14% nas fezes. Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos. A depuração sistémica da emtricitabina foi, em média, 307 ml/min. O tempo de semivida de eliminação da emtricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas.

A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que < 1% da dose é eliminada na urina. O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. O tenofovir alafenamida e o tenofovir têm uma semivida plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respetivamente. O tenofovir é eliminado por via renal, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Farmacocinética em populações especiais

Idade, género e etnia

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à idade, género ou etnia com emtricitabina ou tenofovir alafenamida.

População pediátrica

As exposições de emtricitabina e tenofovir alafenamida (administrados com elvitegravir e cobicistate) atingidas em 24 doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate no Estudo GS-US-292-0106 foram semelhantes às exposições atingidas em adultos sem terapêutica prévia (Tabela 6).

Tabela 6: Farmacocinética da emtricitabina e tenofovir alafenamida em adolescentes e adultos sem terapêutica prévia com antirretrovirais

	Adolescentes			**Adultos**		
	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)
Ctau (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/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato
FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir
N/A = não aplicável
Os dados são apresentados sob a forma de média (%CV).

[a] n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102)
[b] n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análise PK populacional)
[c] n = 539 (TAF) ou 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 e GS-US-292-0104, análise PK populacional)

Compromisso renal

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min) num estudo de fase I com tenofovir alafenamida. Num estudo de fase I separado com emtricitabina apenas, a exposição sistémica média da emtricitabina foi mais elevada em doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) do que em indivíduos com função renal normal (11,8 µg•h/ml). A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida em doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min).

As exposições à emtricitabina e tenofovir nos 12 doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) no estudo GS-US-292-1825 foram significativamente mais elevadas do que as observadas nos doentes com função renal normal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica comparativamente com a dos doentes com função renal normal. Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receber emtricitabina e tenofovir alafenamida, em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 4.8).

Não existem dados de farmacocinética sobre a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida em doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) não sujeitos a hemodiálise crónica. A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida nestes doentes.

Compromisso hepático

A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; contudo, a emtricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto do compromisso hepático deve ser limitado.

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do seu metabolito tenofovir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em indivíduos com função hepática normal. Quando corrigido o efeito da ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida não ligado (livre) são semelhantes no compromisso hepático grave e na função hepática normal.

Coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

As farmacocinéticas da emtricitabina e do tenofovir alafenamida não foram completamente avaliadas em doentes coinfetados pelo VHB e/ou VHC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. A emtricitabina demonstrou ter um baixo potencial carcinogénico no ratinho e no rato.

Os estudos não clínicos de tenofovir alafenamida no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da DMO no rato e no cão, com exposições de tenofovir, pelo menos, quatro vezes superiores às que são esperadas após a administração de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiócitos no olho em cães com exposições de tenofovir alafenamida e de tenofovir aproximadamente 4 e 17 vezes superiores, respetivamente, às que são esperadas após a administração de

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

O tenofovir alafenamida não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o tenofovir disoproxil fumarato, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir disoproxil fumarato. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil fumarato reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri/pós-natal com doses tóxicas maternas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose Microcristalina, Croscarmelose Sódica, Estearato de Magnésio.

Película de revestimento

O Opadry II Branco 85FI8422 contém Álcool polivinílico, Óxido de titânio, Polietilenoglicol/Macrogol e Talco.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Consultar a embalagem externa para obter a data de validade.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos estão disponíveis em recipientes de HDPE contendo 30 contagem dos anos 30 e 90 unidades por embalagem.

6.6 Instruções de utilização e manipulação e eliminação

Nenhum requisito especial

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

MANUFACTURED BY

APL Healthcare Limited,

Unit-IV, Plot No.16, APIIC, Multi Products SEZ,

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District, Andhra Pradesh, INDIA.

8 DATA DE PREPARAÇÃO DO TEXTO: 25.09.2026

NDC 59651-281-30
NDC 59651-581-90

MSRM

O Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos foi fabricado sob a licença da Gilead Sciences, Inc. e Conjunto de Patentes de Medicamentos.

TMDA. Reg.No.: XXX XX XX XXXX
Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX
ZAMBIA Reg. No.: XXX/XXX
NAFDAC Reg. No.: XX-XXXXXX
Rwanda Reg. No.: XXX/XXX
Moçambique Reg No.: XXXX

Ir para Conteúdos

FOLHETO INFORMATIVO
Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. Pode ser-lhes prejudicial, mesmo que os sintomas de doença sejam os mesmos que os seus.
- Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

O que contém este folheto:

1. O que é Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos e para que é utilizado
2. Antes de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
3. Como tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
4. Efeitos indesejáveis possíveis de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
5. Como conservar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos
6. Outras informações

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de Emtricitabina e 25 mg de Tenofovir Alafenamida (equivalente a 28 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato).

A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicitidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ácido desoxirribonucleico (ADN) viral através da transcriptase reversa (TR) do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e o pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo 2'-desoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil fumarato em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) ou em células alvo do VIH, incluindo os linfócitos e os macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN.

O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado para Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos é:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos são fabricados por:
APL Healthcare Limited,
Unit- IV, Plot No.16, APIIC, Multi Products
SEZ, Menakuru Village, Naidupeta Mandal
Tirupati District,
Andhra Pradesh, India.

1. O que é Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos e para que é utilizado

- emtricitabina, um tipo de medicamento antirretroviral conhecido como inibidor nucleósido da transcriptase reversa (INTR)
- tenofovir alafenamida, um tipo de medicamento antirretroviral conhecido como inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR)

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos bloqueia a ação da enzima transcriptase reversa, que é essencial para o vírus se multiplicar. Por conseguinte, Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos diminui a quantidade de VIH no seu corpo.

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos em associação com outros medicamentos é utilizado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais de idade, com um peso de, pelo menos, 35 kg.

2. Antes de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Não tome Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

- Se tem alergia à emtricitabina, ao tenofovir alafenamida, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

Advertências e precauções

Deve necessariamente permanecer sob vigilância do seu médico enquanto estiver a tomar emtricitabina, tenofovir alafenamida.

Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar do risco ser menor com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas. Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar emtricitabina, tenofovir alafenamida, pode desenvolver na mesma infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

Fale com o seu médico antes de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos:

- Se tem problemas no fígado ou se sofreu de doença do fígado, incluindo hepatite. Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor regime terapêutico para si.
- Se tem infeção pelo vírus da hepatite B. Os problemas do fígado podem piorar depois de parar de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos. Não pare de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos sem falar antes com o seu médico: ver secção 3, *Não pare de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos*.
- O seu médico poderá optar por não lhe prescrever Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos se o seu vírus tiver uma determinada mutação de resistência, pois Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos poderá não conseguir reduzir a quantidade de VIH no seu organismo com o mesmo nível de eficácia.
- **Se teve doença renal ou se as análises revelaram problemas nos seus rins.** O seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue para monitorizar o funcionamento dos seus rins no início e durante o tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

Enquanto estiver a tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Assim que começar a tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, fique atento a:

- *Sinais de inflamação ou infeção*
- *Dores nas articulações, rigidez ou problemas nos ossos*

→ **Se observar quaisquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.** Para obter mais informações, consulte a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.

Embora não tenham sido observados problemas nos rins com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, existe a possibilidade de vir a ter problemas nos rins se tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos durante um longo período de tempo (ver *Advertências e precauções*).

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com 11 anos de idade ou menos ou com um peso inferior a 35 kg. A utilização de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos em crianças com 11 anos de idade ou menos ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos pode interferir com outros medicamentos. Como resultado, as quantidades de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos ou dos outros medicamentos no seu sangue podem alterar-se. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar corretamente ou piorar quaisquer efeitos indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

Medicamentos utilizados para tratar a infeção pela hepatite B:

Não deve tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos com medicamentos que contêm:

- tenofovir alafenamida
- tenofovir disoproxil
- lamivudina
- adefovir dipivoxil

→**Informe o seu médico** se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos.

Outros tipos de medicamentos:

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **antibióticos,** utilizados para tratar infeções causadas por bactérias incluindo a tuberculose, contendo:
- rifabutina, rifampicina e rifapentina
- **medicamentos antivirais utilizados para tratar o VIH:**
- emtricitabina e tipranavir
- **anticonvulsivantes**, utilizados para tratar a epilepsia, tais como:
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína
- **medicamentos à base de plantas** utilizados para tratar a depressão e a ansiedade contendo:
- Hipericão (*Hypericum perforatum*)

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar estes ou quaisquer outros medicamentos.** Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
- Se engravidar, informe imediatamente o seu médico e pergunte quais são os potenciais benefícios e riscos da sua terapêutica antirretroviral para si e para o bebé.

Se tomou Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram INTR durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

Não amamente durante o tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos. Isto deve-se ao facto de uma das substâncias ativas deste medicamento ser excretada no leite materno. Recomenda-se que não amamente para evitar a transmissão do vírus ao bebé através do leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, não conduza e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

Adultos: um comprimido por dia com ou sem alimentos

Adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com um peso de, pelo menos, 35 kg: um comprimido por dia com ou sem alimentos

Devido ao sabor amargo, recomenda-se não mastigar ou esmagar o comprimido.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, pode dividi-lo ao meio. Tome as duas metades do comprimido, uma imediatamente depois da outra, para tomar a dose completa. Não guarde o comprimido dividido.

Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico. Isto para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Se estiver a fazer diálise, tome a sua dose diária de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos após terminar a diálise.

Se tomar mais Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos do que deveria

Se tomar mais do que a dose recomendada de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, pode correr um maior risco de ter efeitos indesejáveis com este medicamento (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que possa mostrar o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

É importante que não falhe nenhuma dose de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose:

- **Caso se aperceba no período de 18 horas** após a hora em que habitualmente toma Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual.
- **Caso se aperceba 18 horas ou mais** após a hora em que habitualmente toma Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte à hora habitual.

Se vomitar menos de 1 hora após a toma de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, tome outro comprimido.

Não pare de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Não pare de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos pode afetar gravemente o modo como um tratamento futuro funcionará. Se o tratamento com Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos for interrompido por qualquer razão, fale com o seu médico antes de voltar a tomar os comprimidos de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos.

Quando a quantidade de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos começar a diminuir, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. É muito importante que o faça porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por alguns dias. A doença pode então tornar-se mais difícil de tratar.

Se tiver infeção por VIH e hepatite B, é muito importante não parar de tomar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos sem consultar previamente o seu médico. Pode necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Em alguns doentes com doença hepática (do fígado) avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento pode levar a um agravamento da hepatite, que pode ser potencialmente fatal.

→**Informe imediatamente o seu médico** se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que associaria à sua hepatite B.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves possíveis: informe o seu médico imediatamente

- Quaisquer sinais de inflamação ou infeção. Em alguns doentes com infeção pelo VIH avançada (SIDA) e que tiveram infeções oportunistas no passado (infeções que ocorrem em pessoas com um sistema imunológico fraco), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias logo após iniciar o tratamento antirretroviral. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunológica do corpo, permitindo que o corpo lute contra infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- Também podem ocorrer doenças autoimunes (o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo), após começar a tomar medicamentos para a sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento. Esteja atento a quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas, como:
- fraqueza muscular
- fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que progride para o tronco
- palpitações, tremores ou hiperatividade.

→ Se observar os efeitos indesejáveis descritos acima, informe o seu médico imediatamente.

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(*podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas*)
sensação de mal-estar geral (*náuseas*)

Efeitos indesejáveis frequentes

- (*podem afetar até 1 em cada 10 pessoas*)
- sonhos anormais
- dores de cabeça
- tonturas
- diarreia
- vómitos
- dor de estômago
- gases (*flatulência*)
- erupção na pele
- cansaço *(fadiga)*

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- baixa contagem de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as

refeições (*dispepsia*)
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta *(angioedema)*
- comichão *(prurido)*
- urticária
- dor nas articulações *(artralgia)*

→ Se qualquer um dos efeitos indesejáveis se agravar informe o seu médico.

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento do VIH

A frequência dos efeitos indesejáveis seguintes é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- **Problemas nos ossos.** Alguns doentes tratados com associações de medicamentos antirretrovirais tais como Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos, podem desenvolver uma doença óssea chamada *osteonecrose* (morte do tecido ósseo causada pela perda da irrigação de sangue no osso). Tomar este tipo de medicamentos durante um período prolongado, tomar corticosteroides, consumir bebidas alcoólicas, ter um sistema imunológico muito fraco e ter excesso de peso, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são:

- rigidez das articulações
- dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade em se movimentar

→ **Se observar qualquer um destes sintomas, informe o seu médico.**

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

5. Como conservar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Não conservar acima de 30°C. Manter fora do alcance e da vista das crianças. Conservar no recipiente original

Não utilizar Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos após o prazo de validade, o qual é indicado na embalagem.

Não é recomendada a exposição deste produto a humidade elevada fora do recipiente original durante mais de 2 semanas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Outras Informações

Qual a composição de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de Emtricitabina e 25 mg Tenofovir Alafenamida (equivalente a 28 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato).

Os restantes componentes dos comprimidos são Celulose Microcristalina, Croscarmelose Sódica, Estearato de Magnésio.

O Opadry II Branco 85FI8422 contém Álcool polivinílico, Óxido de titânio, Polietilenoglicol/Macrogol e Talco.

Qual o aspeto de Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos e conteúdo da embalagem

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos são de cor Branca a esbranquiçada, em forma de cápsula, biconvexos, com a gravação 'ET' numa das faces e lisos na outra face.

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos estão disponíveis em recipientes de HDPE contendo 30 contagem dos anos 30 e 90 unidades por embalagem.

Informar efeitos secundários

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor, contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

"Se você observar algum efeito secundário com a utilização deste medicamento, por favor, notificar imediatamente através da internet para o seguinte endereço de e-mail: pharmacovigilance@aurobindo.com".

Este folheto foi aprovado pela última vez em 08.11.2023