

**Truvada®****Gilead Sciences Switzerland Sarl****OEMéd****Composition**

*Principes actifs:* Emtricitabine et ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate de ténofovir disoproxil).

*Excipients:* Lactose monohydraté, Color.: Carmin d'indigo (E132), Excip. pro compresso obducto.

Un comprimé pelliculé de Truvada contient 96 mg de lactose monohydraté.

**Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

Comprimés pelliculés à 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil).

**Indications/Possibilités d'emploi**

Truvada est indiqué en association avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de la protéase pour le traitement des adultes âgés de plus de 18 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral. Il n'existe aucune donnée avec Truvada pour les patients ayant déjà reçu un traitement.

Truvada ne doit pas être utilisé comme composant d'une association de trithérapie comportant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Pour les autres associations de médicaments antirétroviraux qui ne sont pas recommandées, voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions».

**Posologie/Mode d'emploi**

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH.

Chez les patients ayant des difficultés à avaler, le comprimé de Truvada peut être délité dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

**Adultes**

La dose recommandée de Truvada est d'un comprimé pelliculé une fois par jour.

Truvada doit être pris avec un repas, car le fumarate de ténofovir disoproxil a une biodisponibilité pouvant être augmentée, par rapport à une prise à jeun, jusqu'à 35% lors de la prise avec un repas contenant peu ou beaucoup de graisses (voir «Pharmacocinétique»).

Si le traitement avec un des principes actifs de Truvada doit être arrêté ou si une adaptation posologique est nécessaire, des monopréparations d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter l'information professionnelle de ces médicaments.

**Enfants et adolescents**

L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée chez les patients en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

**Patients âgés**

Aucune donnée n'est disponible permettant d'établir une recommandation posologique chez les patients âgés de plus de 65 ans. Une prudence particulière est recommandée lors de la prescription de Truvada à des patients âgés de plus de 65 ans en raison de la présence fréquente d'insuffisance rénale chez ces patients (voir «Mises en garde et précautions»).

**Insuffisance rénale**

L'emtricitabine et le ténofovir sont éliminés par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir augmente chez les patients présentant une insuffisance rénale.

On dispose de données limitées concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de Truvada chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine <50 ml/min) et les données de sécurité d'emploi à long terme en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) n'ont pas été évaluées. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale, Truvada devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 30 à 49 ml/min.

**Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min):** Des données limitées issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de Truvada chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir «Mises en garde et précautions», Patients présentant une insuffisance rénale).

**Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min):** Il est recommandé d'administrer Truvada toutes les 48 heures. Cette recommandation se fonde sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues après administration d'une dose unique d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil chez des sujets non infectés par le VIH présentant divers degrés d'insuffisance rénale, mais ceci n'a pas été confirmé par des études cliniques. C'est pourquoi, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale devraient être étroitement surveillées chez ces patients (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

**Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) et patients dialysés:** En l'absence de comprimés offrant d'autres dosages, il n'est pas possible d'adapter convenablement la posologie. Par conséquent, l'utilisation du médicament chez ces patients est contre-indiquée.

**Insuffisance hépatique**

La sécurité d'emploi de Truvada chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. En conséquence, l'utilisation de Truvada chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'est pas recommandée (voir «Mises en garde et précautions»).

Si le traitement avec Truvada est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir «Mises en garde et précautions»).

**Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).
- Patients dialysés.

**Mises en garde et précautions****Mise en garde générale**

Truvada n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés étant davantage susceptibles de présenter une insuffisance rénale, le traitement de ces patients devra se faire avec une prudence particulière.

Truvada contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

**Co-administration d'autres médicaments**

- Truvada ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine et/ou du ténofovir disoproxil.
- Truvada ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil ou avec tout autre médicament contenant du ténofovir alafénamide (voir «Interactions»).
- En raison de la similarité avec l'emtricitabine, Truvada ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir «Interactions»).
- La co-administration de Truvada et de didanosine n'est pas recommandée. La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir «Interactions»). De rares cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois fatals, ont été rapportés. La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique (voir aussi le paragraphe «Trithérapie comportant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse»).

**Trithérapie comportant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistances ont été rapportés à un stade précoce chez les patients infectés par le VIH lors de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et des associations lamivudine et abacavir, lamivudine et didanosine, didanosine et éfavirenz ainsi que lamivudine et névirapine en une dose quotidienne. Il existe une similitude structurelle étroite entre la lamivudine et l'emtricitabine ainsi que des similitudes

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les deux principes actifs. C'est pourquoi ces associations ainsi que les triples associations de INTI en général contenant de l'emtricitabine et/ou du ténofovir disoproxil ne sont pas recommandées.

#### *Faiblesse motrice généralisée*

Une faiblesse motrice généralisée a été observée très rarement chez les patients qui recevaient un traitement par association d'antirétroviraux (ART) avec des analogues nucléosidiques. Cette affection a été observée le plus souvent, mais pas toujours, dans le cadre d'une acidose lactique. Cette faiblesse motrice peut cliniquement ressembler à un syndrome de Guillain-Barré, y compris la paralysie respiratoire. Les symptômes peuvent le cas échéant persister après la fin du traitement, voire s'aggraver encore davantage (voir «Effets indésirables»).

#### *Exposition in utero: dysfonctionnement mitochondrial*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un effet variable 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 nourissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Il s'agissait principalement de traitements comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés étaient des troubles hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces événements étaient transitoires pour la plupart. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Chaque enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques, y compris les enfants non infectés par le VIH, doit être examiné sur le plan clinique et des paramètres de laboratoire et doit, en cas de signes ou symptômes significatifs, faire l'objet d'investigations complètes à la recherche de possibles troubles de la fonction mitochondriale. Ces données ne modifient pas les recommandations nationales actuelles quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention d'une transmission materno-fœtale du VIH.

#### *Poids et paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel et des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent être en partie liées à l'amélioration de l'état de santé et au mode de vie. Dans certains cas, un effet du traitement sur les valeurs sanguines lipidiques est établi, alors qu'aucun lien n'a clairement été établi entre la prise de poids et un quelconque traitement. La surveillance des taux de lipides et de glucose sanguins devrait tenir compte des directives en vigueur pour les traitements contre l'infection par le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge selon l'évaluation clinique.

#### *Fonction rénale*

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par excrétion rénale. Des cas de défaillance rénale aiguë, de nécrose tubulaire, d'insuffisance rénale, d'élévation de la créatinine, d'hypophosphatémie, de protéinurie, ainsi que de tubulopathie rénale proximale (y compris le syndrome de Fanconi), ont été observés lors de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique quotidienne (voir «Effets indésirables»).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Truvada ainsi que de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphatémie) après 2 à 4 semaines de traitement, après 3 mois de traitement et tous les 3 à 6 mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux.

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

*Patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine <80 ml/min), y compris les patients dialysés:* Le profil rénal de sécurité d'emploi de Truvada n'a été étudié que de façon très limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine <80 ml/min). Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients présentant une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Des données limitées issues des études cliniques indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations n'est éventuellement pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et à une réponse insuffisante au traitement. Par ailleurs, lors d'une petite étude clinique, chez un sous-groupe de patients présentant une clairance de la créatinine de 50 à 60 ml/min et ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine toutes les 24 heures, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées (voir «Pharmacocinétique»). Par conséquent, une évaluation attentive du rapport bénéfices/risques est nécessaire lorsque Truvada est utilisé chez des patients présentant une clairance de la créatinine <60 ml/min et leur fonction rénale doit être étroitement surveillée. Par ailleurs, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez les patients recevant Truvada avec un intervalle prolongé entre les administrations. L'utilisation de Truvada est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) et chez les patients dialysés car la réduction de la dose nécessaire chez ces patients ne peut être obtenue avec le comprimé de l'association fixe (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Pharmacocinétique»).

Chez tous les patients traités par Truvada présentant une phosphatémie <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la fonction rénale doit à nouveau faire l'objet d'un bilan dans un délai d'une semaine. La glycémie, la kaliémie et la concentration du glucose urinaire devraient également être déterminées (voir «Tubulopathie rénale proximale» sous «Effets indésirables»). L'intervalle entre les administrations de Truvada doit être adapté en conséquence (voir «Posologie/Mode d'emploi»). L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou une phosphatémie inférieure à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

L'utilisation de Truvada doit être évitée en cas de traitement concomitant ou récent avec des médicaments néphrotoxiques (par ex. les aminoglycosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2) (voir «Interactions»). Si l'association de Truvada et d'autres médicaments néphrotoxiques est inévitable, la fonction rénale doit être surveillée une fois par semaine.

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

Une augmentation du risque d'insuffisance rénale a été observée chez les patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Chez ces patients, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire (voir «Interactions»). L'utilisation simultanée de fumarate de ténofovir disoproxil et d'un inhibiteur de la protéase potentialisé doit être évaluée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été cliniquement évalué chez les patients recevant des médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale, y compris les protéines de transport *human organic anion transporter* (hOAT 1, 3 ou la MRP 4) (par ex. le cidofovir, médicament connu comme étant néphrotoxique). Ces protéines de transport rénal pourraient être responsables de la sécrétion tubulaire et en partie de l'élimination rénale du ténofovir et du cidofovir. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments sécrétés par la même voie d'élimination rénale impliquant les protéines de transport hOAT 1, 3 ou la MRP 4 pourraient être modifiés s'ils sont co-administrés. La co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée, sauf en cas de nécessité absolue. Dans ce cas, la fonction rénale doit être surveillée une fois par semaine.

#### *Maladie hépatique*

La sécurité d'emploi de Truvada chez les patients ayant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. En conséquence, l'utilisation de Truvada chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'est pas recommandée (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Pharmacocinétique»).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique y compris une hépatite chronique active ont, au cours d'un traitement par ART, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. En cas de signes d'aggravation de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé (voir «Effets indésirables»).

#### *Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC)*

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

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par VHB.

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter l'information professionnelle de ces médicaments.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Truvada n'ont pas été étudiées dans le traitement de l'infection chronique à VHB. Des études pharmacodynamiques ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir, administrés seuls et en association, étaient actifs contre le VHB (voir «Propriétés/Effets»). Une expérience clinique limitée suggère que l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ont une activité anti-VHB quand ils sont administrés dans le cadre d'une ART pour contrôler l'infection par le VIH. L'arrêt du traitement par Truvada 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 Truvada doivent être étroitement surveillés aux plans clinique et biologique pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par Truvada. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

#### *Administration de certains virostatiques de l'hépatite C:*

En cas de co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir, ou sofosbuvir/velpatasvir il est prouvé que les concentrations plasmatiques de ténofovir augmentent, en particulier en cas de traitement concomitant contre l'infection par le VIH à base de fumarate de ténofovir disoproxil et de booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil en cas d'administration de lédipasvir/sofosbuvir ou de sofosbuvir/velpatasvir et d'un booster pharmacocinétique n'a pas été démontrée. Les risques et avantages potentiels d'une co-administration de lédipasvir/sofosbuvir ou de sofosbuvir/velpatasvir et de fumarate de ténofovir disoproxil associé à un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé (p.ex. atazanavir ou darunavir) devraient être pondérés, en particulier chez les patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale. Les patients qui reçoivent du lédipasvir/sofosbuvir ou du sofosbuvir/velpatasvir associé au fumarate de ténofovir disoproxil et à un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé doivent être surveillés attentivement à la recherche d'effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil.

**Mutations K65R**

Truvada ne doit pas être utilisé chez les patients prétraités par des antirétroviraux et infectés par des souches du VIH-1 présentant la mutation K65R, celle-ci entraînant la perte complète de l'efficacité du ténofovir (voir «Pharmacodynamique»).

**Transmission du VIH**

Bien qu'il ait été démontré que le contrôle virologique d'un traitement antirétroviral réduit sensiblement 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.

**Infections opportunistes**

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Truvada ou tout autre traitement antirétroviral. En conséquence, une surveillance clinique étroite continue par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH et des maladies associées reste indispensable.

**Syndrome de Restauration Immunitaire**

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

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

**Ostéonécrose**

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par ART 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.

**Effets osseux**

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, chacun en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, de légères diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale ont été observées dans les deux groupes de traitement. Après 144 semaines, les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale et les modifications des biomarqueurs osseux par rapport aux valeurs initiales étaient significativement plus importantes dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil. Jusqu'à la semaine 96 les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques à la semaine 144.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir «Effets indésirables»). La suspicion d'anomalies osseuses impose la consultation d'un spécialiste.

**Interactions**

Étant donné que Truvada contient de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées pour ces différents principes actifs peuvent aussi se produire avec Truvada. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre n'ont pas été modifiés lors de l'administration concomitante ou séparée de ces deux médicaments.

Des études *in vitro* et des études cliniques d'interactions pharmacocinétiques ont montré que le potentiel d'interactions médiées par le CYP450 impliquant l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil associés à d'autres médicaments est faible (voir aussi «Pharmacocinétique»).

**La co-administration n'est pas recommandée:**

(voir aussi «Mises en garde et précautions»)

Truvada ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine ou du ténofovir disoproxil.

Truvada ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil ou avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide.

En raison de la similarité avec l'emtricitabine, Truvada ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine.

**Didanosine:** la co-administration de Truvada et de didanosine n'est pas recommandée (voir Tableau 1).

**Médicaments éliminés par voie rénale:** étant donné que l'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par les reins, la co-administration de Truvada et de médicaments qui portent atteinte à la fonction rénale ou qui concurrencent la sécrétion tubulaire active (p.ex. cidofovir) peut augmenter la concentration sérique de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou du médicament co-administré. De même, le traitement concomitant avec des inhibiteurs de l'ECA et des AINS doit avoir lieu avec prudence.

En cas de traitement concomitant ou récent avec des médicaments néphrotoxiques, comme, mais non exclusivement, des aminoglycosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2, l'administration de Truvada doit être évitée (voir «Mises en garde et précautions»).

**Autres interactions:**

Les interactions entre Truvada ou les principes actifs individuels de Truvada et d'autres médicaments sont énumérées dans le Tableau 1 ci-dessous, où «↑» représente une augmentation, «↓» une diminution, «↔» pas de modification, «b.i.d.» signifie deux fois par jour et «q.d.» une fois par jour. S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90% sont indiqués entre parenthèses.

Tableau 1: Interactions entre Truvada ou les principes actifs individuels de Truvada et d'autres médicaments

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant l'association avec Truvada (emtricitabine à 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg)
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
<b>Inhibiteurs de protéase</b>		
Atazanavir/ritonavir/fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% (↓ 42 à ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 à ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 à ↑ 10) Ténofovir: ASC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34%	L'adaptation de la dose n'est pas recommandée. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient renforcer les effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil dont les troubles de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée étroitement (voir «Mises en garde et précautions»).

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la $C_{max}$ , la $C_{min}$ avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant l'association avec Truvada (emtricitabine à 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg)
	$C_{min}$ : ↑ 29%	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabine	Les interactions n'ont pas été étudiées	
Darunavir/ritonavir/fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Darunavir: ASC: ↔ $C_{min}$ : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 22% $C_{min}$ : ↑ 37%	L'adaptation de la dose n'est pas recommandée. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient renforcer les effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil, dont les troubles de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée étroitement (voir «Mises en garde et précautions»).
Darunavir/ritonavir/emtricitabine	Les interactions n'ont pas été étudiées	
Lopinavir/ritonavir/fumarate de ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: ASC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 32% (↑ 25 à ↑ 38) $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 51% (↑ 37 à ↑ 66)	L'adaptation de la dose n'est pas recommandée. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient renforcer les effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil, dont les troubles de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée étroitement (voir «Mises en garde et précautions»).
Lopinavir/ritonavir/emtricitabine	Les interactions n'ont pas été étudiées	
<b>INTIs</b>		
Didanosine/fumarate de ténofovir disoproxil	La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. De rares cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois fatals, ont été rapportés. La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration de didanosine à raison d'une plus faible dose (250 mg) et de fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.	La co-administration de Truvada avec la didanosine n'est pas recommandée (voir «Mises en garde et précautions»).
Didanosine/emtricitabine	Les interactions n'ont pas été étudiées	
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Médicaments antiviraux du VHC</b>		
Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.) <sup>1</sup>	Lédipasvir: ASC: ↑ 96% (↑ 74 à ↑ 121) $C_{max}$ : ↑ 68% (↑ 54 à ↑ 84) $C_{min}$ : ↑ 118% (↑ 91 à ↑ 150) Sofosbuvir: ASC: ↔ $C_{max}$ : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 42% (↑ 34 à ↑ 49) Atazanavir: ASC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 63% (↑ 45 à ↑ 84) Ritonavir: ASC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 45% (↑ 27 à ↑ 64) Emtricitabine: ASC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Ténofovir: ASC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 47% (↑ 37 à ↑ 58) $C_{min}$ : ↑ 47% (↑ 38 à ↑ 57)	Des concentrations plasmatiques accrues de ténofovir, attribuables à l'administration combinée de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir, peuvent augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris des troubles de la fonction rénale. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil administré avec le lédipasvir/sofosbuvir et un booster pharmacocinétique (p.ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas fait l'objet d'études suffisantes.  S'il n'existe aucune alternative, cette combinaison doit être utilisée avec prudence et surveillance étroite de la fonction rénale (voir «Mises en garde et précautions»).
Lédipasvir/sofosbuvir	Lédipasvir:	Des concentrations plasmatiques

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant l'association avec Truvada (emtricitabine à 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg)
(90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.) <sup>1</sup>	ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: ASC: ↓ 27% (↓ 35 à ↓ 18) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 48 à ↓ 25) GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Darunavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48% (↑ 34 à ↑ 63) Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 50% (↑ 42 à ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 à ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 à ↑ 70)	accrues de ténofovir, attribuables à l'administration combiné de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir, peuvent augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles de la fonction rénale. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil administré avec le lédipasvir/sofosbuvir et un booster pharmacocinétique (p.ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas fait l'objet d'études suffisantes.  S'il n'existe aucune alternative, cette combinaison doit être utilisée avec prudence et surveillance étroite de la fonction rénale (voir «Mises en garde et précautions»).
Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir: ASC: ↓ 34% (↓ 41 à ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 à ↓ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 à ↑ 24) Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Éfavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 98% (↑ 77 à ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 à ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 à ↑ 197)	L'adaptation de la dose n'est pas recommandée. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient renforcer les effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil, dont les troubles de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée étroitement (voir «Mises en garde et précautions»).
Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/rilpivirin/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Rilpivirine:	L'adaptation de la dose n'est pas recommandée. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient renforcer les effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil, dont les troubles de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée étroitement (voir «Mises en garde et précautions»).

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant l'association avec Truvada (emtricitabine à 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg)
	ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 31 à ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 à ↑ 110)	
Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Lédipasvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Dolutégravir ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 65% (↑ 59 à ↑ 71) C <sub>max</sub> : ↑ 61% (↑ 51 à ↑ 72) C <sub>min</sub> : ↑ 115% (↑ 105 à ↑ 126)	L'adaptation de la dose n'est pas recommandée. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient renforcer les effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil, dont les troubles de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée étroitement (voir «Mises en garde et précautions»).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 37 à ↑ 49) Velpatasvir: ASC: ↑ 142% (↑ 123 à ↑ 164) C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 41 à ↑ 71) C <sub>min</sub> : ↑ 301% (↑ 257 à ↑ 350) Atazanavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 39% (↑ 20 à ↑ 61) Ritonavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29% (↑ 15 à ↑ 44) Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 43 à ↑ 68) C <sub>min</sub> : ↑ 39% (↑ 31 à ↑ 48)	Des concentrations plasmatiques accrues de ténofovir, attribuables à l'administration combinée de fumarate de ténofovir de sofosbuvir/velpatasvir et atazanavir/ritonavir peuvent augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris des troubles de la fonction rénale. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil administré avec le sofosbuvir/velpatasvir et un booster pharmacocinétique (p.ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été confirmée. L'association doit être administrée avec prudence et avec un suivi fréquent de la fonction rénale (voir «Mises en garde et précautions»).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/	Sofosbuvir: ASC: ↓ 28% (↓ 34 à ↓ 20) C <sub>max</sub> : ↓ 38% (↓ 46 à ↓ 29) GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔	Des concentrations plasmatiques accrues de ténofovir, attribuables à l'administration combinée de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir, peuvent augmenter les effets indésirables

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant l'association avec Truvada (emtricitabine à 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg)
fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 35 à ↓ 11) C <sub>min</sub> : ↔ Darunavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 39% (↑ 33 à ↑ 44) C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 45 à ↑ 66) C <sub>min</sub> : ↑ 52% (↑ 45 à ↑ 59)	associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris des troubles de la fonction rénale. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil administré avec le sofosbuvir/velpatasvir et un booster pharmacocinétique (p.ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été confirmée. L'association doit être administrée avec prudence et avec un suivi fréquent de la fonction rénale (voir «Mises en garde et précautions»).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↓ 29% (↓ 36 à ↓ 22) C <sub>max</sub> : ↓ 41% (↓ 51 à ↓ 29) GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30% (↓ 41 à ↓ 17) C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 43 à ↑ 85) Lopinavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 42% (↑ 27 à ↑ 57) C <sub>min</sub> : ↔	Des concentrations plasmatiques accrues de ténofovir, attribuables à l'administration combinée de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir, peuvent augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris des troubles de la fonction rénale. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil administré avec le sofosbuvir/velpatasvir et un booster pharmacocinétique (p.ex. ritonavir ou cobicistat) n'a pas été confirmée. L'association doit être administrée avec prudence et avec un suivi fréquent de la fonction rénale (voir «Mises en garde et précautions»).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Raltégravir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21% (↓ 58 à ↑ 48) Emtricitabine:	L'adaptation de la dose n'est pas recommandée. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient renforcer les effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil, dont les troubles de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée étroitement (voir «Mises en garde et précautions»)

Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant l'association avec Truvada (emtricitabine à 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg)
	ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 34 à ↑ 45) C <sub>max</sub> : ↑ 46% (↑ 39 à ↑ 54) C <sub>min</sub> : ↑ 70% (↑ 61 à ↑ 79)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14 à ↑ 67) GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir: ASC: ↓ 53% (↓ 61 à ↓ 43) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 57 à ↓ 36) C <sub>min</sub> : ↓ 57% (↓ 64 à ↓ 48) Éfavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 81% (↑ 68 à ↑ 94) C <sub>max</sub> : ↑ 77% (↑ 53 à ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 121% (↑ 100 à ↑ 143)	Les concentrations plasmatiques de velpatasvir peuvent être diminuées par la co-administration de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir et d'un régime posologique d'éfavirenz n'est pas recommandée.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Rilpivirine: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 34 à ↑ 46) C <sub>max</sub> : ↑ 44% (↑ 33 à ↑ 55) C <sub>min</sub> : ↑ 84% (↑ 76 à ↑ 92)	L'adaptation de la dose n'est pas recommandée. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient renforcer les effets indésirables liés au fumarate de ténofovir disoproxil, dont les troubles de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée étroitement (voir «Mises en garde et précautions»)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 à ↑ 10) GS-331007 <sup>2</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 à ↑ 16) Éfavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔	Aucune adaptation de dose nécessaire.



Médicament par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant l'association avec Truvada (emtricitabine à 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg)
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 à ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	

<sup>1</sup> Les données proviennent d'une association au lédirasvir/sofosbuvir. L'utilisation différée (à 12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.

<sup>2</sup> Métaboliste principal circulant de sofosbuvir.

*Études conduites avec d'autres médicaments:*

*Emtricitabine:* Lors des études *in vitro*, l'emtricitabine n'a pas inhibé le métabolisme médié par les isoenzymes du CYP450 humain suivantes: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. L'emtricitabine n'a pas inhibé les enzymes responsables de la glucuronidation.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration d'emtricitabine et d'indinavir, de zidovudine, de stavudine ou de famciclovir. Étant donné que les analogues des nucléotides n'ont pas d'influence significative sur le système enzymatique P450, aucune adaptation posologique de l'emtricitabine n'est nécessaire en cas de co-administration avec le tipranavir.

*Fumarate de ténofovir disoproxil:* Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec le tipranavir, la lamivudine, l'indinavir, l'éfavirenz, le nelfinavir ou le saquinavir (potentialisé par le ritonavir), la méthadone, la ribavirine, la rifampicine, l'adéfovir dipivoxil ou le norgestimate/éthinyloestradiol (contraceptif hormonal).

*Tacrolimus:* Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration de tacrolimus avec Truvada.

*Triothérapie comportant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse:* voir «Mises en garde et précautions».

*Effet de la nourriture:* Truvada doit être pris avec un repas car la prise concomitante d'aliments augmente la biodisponibilité du ténofovir (voir «Pharmacocinétique»).

### Grossesse/Allaitement

#### Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1'000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil. Les expérimentations animales avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas mis en évidence de toxicité de reproduction (voir «Données précliniques»). Par conséquent, la prescription de Truvada peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

#### Allaitement

Il a été montré que l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/enfants. Par conséquent, il ne faut pas allaiter pendant l'utilisation de Truvada.

En principe, les femmes infectées par le VIH doivent renoncer à allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH au nourrisson.

### Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent toutefois être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements aussi bien par l'emtricitabine que par le fumarate de ténofovir disoproxil.

### Effets indésirables

Au cours d'une étude clinique ouverte randomisée (GS-01-934; voir «Propriétés/Effets»), des patients naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz durant 144 semaines (à partir de la semaine 96, utilisation de l'association fixe Truvada plus éfavirenz). Le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil correspond à l'expérience antérieure avec ces deux principes actifs lorsque ceux-ci sont administrés avec d'autres antirétroviraux. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par l'emtricitabine et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (12%) et de la diarrhée (7%).

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés au traitement par les principes actifs de Truvada, sont présentés ci-dessous en fréquence absolue par classe d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100, <1/10), occasionnels (≥1/1'000, <1/100), rares (≥1/10'000, <1/1'000), très rares (<1/10'000), indéterminées (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Circulation sanguine et lymphatique

*Fréquents:* neutropénie.

*Occasionnels:* anémie.

#### Système immunitaire

*Fréquents:* réaction allergique.

*Indéterminés:* angioedème.

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

*Très fréquents:* hypophosphatémie (12%).

*Fréquents:* hyperglycémie, hypertriglycéridémie.

*Rares:* acidose lactique.

*Indéterminés:* hypokaliémie.

#### Troubles psychiatriques

*Fréquents:* insomnie, rêves anormaux.

#### Système nerveux

*Très fréquents:* céphalées (10%), sensations vertigineuses (13%).

#### Organes respiratoires

*Très rares:* dyspnée.

#### Troubles gastro-intestinaux

*Très fréquents:* diarrhée (23%), vomissements (10%), nausées (20%).

*Fréquents:* élévation de la lipase sérique, élévation de l'amylase y compris de l'amylase pancréatique, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulence.

*Rares:* pancréatite.

#### Troubles hépato-biliaires

*Fréquents:* élévation des transaminases, y compris élévation des taux sériques d'aspartate-aminotransférase (ASAT) et/ou d'alanine-aminotransférase (ALAT) ainsi qu'élévation de gammaglutamyltransférase (gamma-GT), hyperbilirubinémie.

*Très rares:* hépatite.

*Indéterminés:* stéatose hépatique.

#### Troubles cutanés

*Fréquents:* urticaire, exanthème vésiculo-bulleux, exanthème pustuleux, exanthème maculopapuleux, prurit, exanthèmes et hyperpigmentation de la peau.

**Troubles musculosquelettiques**

**Très fréquents:** élévation de la créatine kinase (10%).

**Indéterminés:** rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), faiblesse musculaire, myopathie.

**Faiblesse motrice généralisée:** On a observé très rarement une faiblesse motrice généralisée dont le tableau clinique ressemble à un syndrome de Guillain-Barré chez les patients qui recevaient un traitement par analogues nucléosidiques. Cette faiblesse motrice peut se manifester avec ou sans hyperlactatémie, y compris insuffisance respiratoire (voir aussi «Mises en garde et précautions»).

**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 ART au long cours. Leur fréquence de survenue est indéterminée (voir «Mises en garde et précautions»).

**Troubles rénaux et urinaires**

**Rares:** défaillance rénale (aiguë et chronique), tubulopathie rénale proximale (y compris le syndrome de Fanconi), hypercréatininémie, protéinurie.

**Très rares:** nécrose tubulaire aiguë.

**Indéterminés:** néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë), diabète insipide néphrogénique, polyurie.

**Troubles généraux**

**Fréquents:** douleur, asthénie.

**Syndrome de Restauration Immunitaire:** Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire au moment de l'instauration du traitement par ART. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir «Mises en garde et précautions»).

**Paramètres métaboliques:** Une augmentation du poids corporel et des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir «Mises en garde et précautions»).

**Patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VHC:** Seul un nombre limité de patients étaient co-infectés par le VHB (n=13) ou le VHC (n=26) dans l'étude GS-01-934. Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez ces patients co-infectés était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, une élévation des taux d'ASAT et d'ALAT a été plus fréquente que chez les patients infectés par le VIH seul.

**Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement:** Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des signes cliniques et biologiques d'exacerbations de l'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement (voir «Mises en garde et précautions»).

**Tubulopathie rénale proximale:** Les effets indésirables suivants, présentés ci-dessus par classe d'organes, peuvent survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale: rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie et hypophosphatémie. En l'absence de tubulopathie rénale proximale rénale, ces effets ne sont pas considérés comme étant associés de manière causale au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil. La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (voir «Mises en garde et précautions»).

**Surdosage**

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité (voir «Effets indésirables») et un traitement symptomatique standard adapté devra au besoin être mis en œuvre.

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

**Propriétés/Effets**

Code ATC: J05AR03

**Mécanisme d'action/Pharmacodynamique**

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

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

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

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

**Résistance:** Une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 suite au développement d'une mutation M184V ou M184I de la transcriptase inverse avec l'emtricitabine ou une mutation K65R de la transcriptase inverse avec le ténofovir. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir et la didanosine; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces principes actifs et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. L'administration de Truvada doit être évitée chez les patients infectés par une souche de VIH-1 présentant la mutation K65R. Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.

Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 mutations associées aux analogues de la thymidine (Thymidine Analogue Mutations, TAMs) comprenant une mutation soit M41L, soit L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

**Résistance in vivo (patients naïfs de tout traitement antirétroviral):** Au cours d'une étude clinique ouverte randomisée (GS-01-934) chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques de VIH-1 provenant de tous les patients ayant un ARN-VIH-1 confirmé >400 copies/ml aux semaines 48, 96 ou 144 ou ayant interrompu précocement leur traitement. Résultats à la semaine 144:

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

**Expérience clinique**

Dans une étude clinique ouverte randomisée (GS-01-934), des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu soit emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil et éfavirenz ( $n = 255$ ) une fois par jour, soit une association fixe de lamivudine et zidovudine (Combivir) deux fois par jour associée à l'éfavirenz une fois par jour ( $n = 254$ ). Les patients du groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ont reçu du Truvada et de l'éfavirenz de la semaine 96 à la semaine 144. Lors de l'entrée dans l'étude, les groupes randomisés présentaient des charges virales médianes d'ARN-VIH-1 comparables (5,02 et 5,00  $\log_{10}$  copies/ml) et des taux de CD4 comparables (233 et 241 cellules/mm<sup>3</sup>). Le critère primaire d'efficacité de cette étude était l'obtention et le maintien de la charge virale d'ARN-VIH-1 confirmée <400 copies/ml pendant 48 semaines. L'analyse secondaire des critères d'efficacité sur 144 semaines portaient sur la proportion des patients présentant des charges virales d'ARN-VIH-1 <400 ou <50 copies/ml, et la variation du taux de CD4 par rapport à la valeur initiale.

Les données du critère primaire à 48 semaines ont montré une efficacité antivirale supérieure de l'association emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil et éfavirenz par rapport à celle de l'association fixe de lamivudine et zidovudine (Combivir) associée à l'éfavirenz, voir Tableau 2. Les données des critères secondaires à 144 semaines sont aussi présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2: Données d'efficacité après 48 et 144 semaines issues de l'étude GS-01-934, où des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz

	GS-01-934 Traitement pendant 48 semaines		GS-01-934 Traitement pendant 144 semaines	
	Emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil/ éfavirenz	Lamivudine/ zidovudine/éfavirenz	Emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil/ éfavirenz*	Lamivudine/ zidovudine/éfavirenz
ARN-VIH-1 <400 copies/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p	0,002**		0,004**	
Différence (%) (IC 95%)	11% (4% à 19%)		13% (4% à 22%)	
ARN-VIH-1 <50 copies/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p	0,021**		0,082**	
Différence (%) (IC 95%)	9% (2% à 17%)		8% (-1% à 17%)	
Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à la valeur initiale (cellules/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Différence (IC 95%)	32 (9 à 55)		41 (4 à 79)	

\* Les patients recevant de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz ont reçu du Truvada et de l'éfavirenz de la semaine 96 à 144

\*\* p basé sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié pour le taux de CD4 initial

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (Délai jusqu'à la Perte de la Réponse Virologique)

<sup>a</sup>: Test Van Elteren

Des patients adultes naïfs de tout traitement antirétroviral ont été traités une fois par jour par emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en association avec lopinavir/ritonavir pris une ou deux fois par jour (M02-418). Après 48 semaines, l'ARN-VIH-1 était inférieur à 50 copies/ml chez 70% des patients qui avaient reçu une fois par jour lopinavir et ritonavir et chez 64% des patients qui avaient reçu deux fois par jour lopinavir et ritonavir. L'augmentation moyenne des CD4 par rapport à la valeur initiale était de +185 cellules/mm<sup>3</sup> sous lopinavir/ritonavir une fois par jour et de +196 cellules/mm<sup>3</sup> sous lopinavir/ritonavir deux fois par jour.

*Patients co-infectés par le VIH et le VHB*: L'expérience clinique limitée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB suggère que le traitement par l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une ART ayant pour objectif le contrôle de l'infection par le VIH résulte également en une réduction du taux d'ADN du VHB (réductions respectives de 3 log<sub>10</sub> et de 4-5 log<sub>10</sub>) (voir «Mises en garde et précautions»).

### Pharmacocinétique

#### Absorption

La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé de Truvada et d'une gélule de 200 mg d'emtricitabine plus un comprimé pelliculé de 245 mg de ténofovir disoproxil (correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) a été étudiée après administration d'une dose unique chez des volontaires sains à jeun. Après administration orale de Truvada à des volontaires, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil sont rapidement absorbés et le fumarate de ténofovir disoproxil est converti en ténofovir. Les concentrations sériques d'emtricitabine et de ténofovir atteignent leur valeur maximale 0,5 à 3,0 h après une prise à jeun. Par rapport à une administration à jeun, la prise de Truvada au cours d'un repas riche en lipides ou léger a retardé d'environ trois quarts d'heure l'obtention de la concentration maximale de ténofovir et provoqué l'augmentation de l'ASC du ténofovir de 35% environ et de sa C<sub>max</sub> de 15% environ. Truvada devrait être pris avec un repas afin d'augmenter la biodisponibilité du ténofovir.

#### Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution de l'emtricitabine et du ténofovir est approximativement de 1,4 l/kg et 800 ml/kg respectivement. Après administration orale d'emtricitabine ou de fumarate de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir sont largement distribués dans tout l'organisme. La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 4% et est indépendante des concentrations dans l'intervalle 0,02 à 200 µg/ml. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques et sériques humaines est inférieure à 0,7% et 7,2%, respectivement, dans l'intervalle de concentration du ténofovir de 0,01 à 25 µg/ml.

#### Métabolisme

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

#### Élimination

Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures. L'emtricitabine est principalement éliminée 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 est en moyenne de 307 ml/min.

Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ. Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80% de la dose se retrouvant excrétée sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente du ténofovir s'élève à environ 307 ml/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 ml/min, ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Ce résultat indique que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir.

#### Age, sexe et origine ethnique

D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent (âgés de 4 mois à 18 ans) est comparable à celle observée chez l'adulte. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le ténofovir chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans). Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'emtricitabine ou le ténofovir chez les patients âgés (de plus de 65 ans).

La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir ne diffère pas en fonction du sexe.

La pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

#### Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques concernant la co-administration d'emtricitabine et de ténofovir en monopréparations ou de Truvada chez des patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés principalement après administration de doses uniques des monopréparations de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil à des patients non infectés par le VIH et présentant divers

degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale était défini en fonction de la valeur initiale de la clairance de la créatinine ( $Cl_{Cr}$ ) (fonction rénale normale:  $Cl_{Cr} > 80$  ml/min; insuffisance rénale légère:  $Cl_{Cr} = 50-79$  ml/min; insuffisance rénale modérée:  $Cl_{Cr} = 30-49$  ml/min et insuffisance rénale sévère:  $Cl_{Cr} = 10-29$  ml/min).

L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (25%) chez les patients ayant une fonction rénale normale à 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%), 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (23%) et 34  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%) chez les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

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

L'augmentation de l'intervalle entre les administrations de Truvada chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée peut entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des  $C_{\min}$  plus basses que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques de cette observation ne sont pas connues.

Chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT,  $Cl_{Cr} < 10$  ml/min), dialysés, l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir a augmenté de façon substantielle entre deux hémodialyses, atteignant 53  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (19%) d'emtricitabine sur 72 heures et 42'857  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (29%) de ténofovir sur 48 heures, respectivement.

Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations de Truvada chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min (voir «Posologie/Mode d'emploi»). L'utilisation de Truvada est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min) ou chez les patients dialysés (voir «Contre-indications»).

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

#### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de Truvada n'a pas été étudiée chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique. La sécurité d'emploi de Truvada chez les patients ayant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. En conséquence, l'utilisation de Truvada chez les patients ayant une insuffisance hépatique n'est pas recommandée (voir «Mises en garde et précautions»).

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

Une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte. Comme le montre le résumé ci-dessous, la pharmacocinétique du ténofovir n'était pas modifiée de façon substantielle chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La sécurité d'emploi du ténofovir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ayant pas été établie, l'utilisation de Truvada chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique n'est pas recommandée (voir «Mises en garde et précautions»).

	Insuffisance hépatique		
	Normal (n = 8)	Modérée (n = 7)	Sévère (n = 8)
$C_{\max}$ (ng/ml)			
Moyenne	223	289 (+30%)	305 (+37%)
% CV	34,8%	46,0%	24,8%
$ASC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)			
Moyenne	2'050	2'310 (+13%)	2'740 (+34%)
% CV	50,8%	43,5%	44,0%

#### Données précliniques

Les études précliniques sur le fumarate de ténofovir disoproxil conduites chez le rat, le chien et le singe ont révélé des effets toxiques sur les organes cibles, à savoir le tractus gastro-intestinal, les reins, les os et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (rats et chiens). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution substance-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la densité minérale osseuse. Les mécanismes de ces toxicités ne sont pas entièrement connus.

Une étude d'un mois chez le chien avec l'association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas montré d'exacerbation des effets toxiques par rapport aux principes actifs administrés séparément.

#### Toxicité sur les fonctions de reproduction

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement menées avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

#### Mutagenicité et carcinogénicité

Le fumarate de ténofovir disoproxil a été positif dans deux des trois études de génotoxicité *in vitro*, mais négatif dans le test *in vivo* du micronoyau.

L'association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil a été positive dans le test *in vitro* de lymphome de souris, avec des résultats comparables à ceux obtenus avec le fumarate de ténofovir disoproxil seul. L'association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil a été négative dans le test bactérien d'induction de mutation inverse (test d'Ames).

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a montré aucun potentiel cancérogène lors d'une étude de carcinogénicité à long terme par voie orale chez le rat. Une étude de carcinogénicité à long terme par voie orale chez la souris a révélé une faible incidence de tumeurs duodénales, probablement liées aux concentrations locales élevées de fumarate de ténofovir disoproxil dans le tractus gastro-intestinal à la posologie de 600 mg/kg/jour. Bien que le mécanisme de développement de ces tumeurs soit incertain, ces résultats ne semblent pas être cliniquement pertinents chez l'homme.

#### Remarques particulières

##### Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

##### Remarques concernant le stockage

Tenir hors de portée des enfants. Ne pas conserver au-dessus de 30 °C.

Conserver dans l'emballage original, à l'abri de l'humidité.

Le flacon est muni d'une fermeture de sécurité enfants et contient un dessiccant en gel de silice. Conserver le flacon soigneusement fermé.

#### Numéro d'autorisation

57316 (Swissmedic).


#### Titulaire de l'autorisation

Gilead Sciences Switzerland Sàrl, Steinhausen.

#### Mise à jour de l'information

Juin 2017.

#### Présentation

	Quantité	CHF	Cat. de remise	Cat. de remboursement	
TRUVADA cpr pell 245mg/200mg	30 pce	899.30	A	LS	

*Publié le 16.01.2018*