

PrMylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition (PrEP)

Formation à l'intention des professionnels de
la santé

Visitez le <https://www.viatris.ca/fr-ca/produits/branded-specialty> pour obtenir plus de détails concernant le matériel éducatif sur Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil.

Indication en prophylaxie pré-exposition (PrEP)

Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil est indiqué en association avec des pratiques sexuelles plus sûres dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition afin de réduire le risque d'infection par le HIV-1 lors de rapports sexuels d'adultes exposés à un risque important. Cette indication est fondée sur des essais cliniques portant sur des hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et qui présentent un risque important d'infection par le VIH-1 ainsi que sur des couples hétérosexuels sérodifférents.

Facteurs qui aident à identifier les patients exposés à un risque important

- Le patient a un ou plusieurs partenaires infectés par le VIH-1 ou
- le patient a une activité sexuelle dans un environnement ou un milieu social où la prévalence est élevée et remplit une ou plusieurs des conditions suivantes :
 - utilisation non systématique ou absence d'utilisation du préservatif;
 - diagnostic d'infections transmises sexuellement;
 - échange de relations sexuelles contre des biens (tels que de l'argent, de la nourriture, un abri ou de la drogue);
 - usage de drogues illicites ou dépendance à l'alcool;
 - incarcération;
 - partenaire(s) dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu et qui remplit (ou remplissent) n'importe laquelle des conditions ci-dessus.

Lorsqu'ils prescrivent Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en PrEP, les professionnels de la santé DOIVENT :

- prescrire Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil dans le cadre d'une stratégie préventive globale car ce produit n'est pas toujours efficace pour prévenir l'infection par le VIH-1;
- conseiller à toutes les personnes non infectées d'observer rigoureusement le schéma posologique à prise quotidienne recommandé de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, car l'efficacité de ce produit pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 est fortement corrélée avec cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables dans les essais cliniques;
- confirmer que le test du VIH-1 est négatif juste avant d'instaurer le traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir en PrEP. En présence de signes ou de symptômes caractéristiques d'une infection virale aiguë et si l'on soupçonne une exposition récente (< 1 mois), il faut,
 - différer l'instauration de la PrEP d'au moins un mois et reconfirmer le statut sérologique pour le VIH-1 ou
 - utiliser un test homologué par Santé Canada pour aider à diagnostiquer l'infection par le VIH-1, y compris la primo-infection ou l'infection en phase aiguë par le VIH-1;
- pendant le traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir en PrEP, répéter le test de dépistage de l'infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois.

ENCADRÉ sur les mises en garde et précautions importantes (1/2)

- **Acidose lactique et hépatomégalie avec stéatose**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, un composant de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, **seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux.**

- **Aggravation de l'hépatite B post-traitement**

Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'innocuité et l'efficacité des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par VHB et le VIH. On a observé une exacerbation aiguë de l'hépatite B chez certains patients co-infectés par le VHB et le VIH qui ont interrompu le traitement par les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique des patients infectés par le VHB et qui interrompent la prise de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B.

ENCADRÉ sur les mises en garde et précautions importantes (2/2)

- **Néphrotoxicité**

Des cas d'atteinte rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave) ont été associés à l'emploi des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en pratique clinique.

- **Risque de pharmaco-résistance liée à l'emploi de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition dans le cas d'une infection précoce par le VIH-1 non diagnostiquée**

Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, administré en prophylaxie pré-exposition, ne doit être prescrit qu'à des personnes confirmées séronégatives au VIH juste avant la prise initiale et qui subissent de tels tests de confirmation périodiquement (au moins tous les 3 mois) au cours de la prise du produit. Des variants du VIH-1 présentant une pharmaco-résistance ont été identifiés lors de l'emploi des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en prophylaxie pré-exposition suite à une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Ne pas commencer Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH à moins que le statut infectieux négatif soit confirmé.

Mode d'action

L'emtricitabine, un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine, est phosphorylée par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant compétition au substrat naturel, le désoxycytidine-5'-triphosphate, et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant, ce qui cause la terminaison de la chaîne.

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue du diester phosphonate nucléosidique acyclique de l'adénosine monophosphate. Le ténofovir DF nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former du diphosphate de ténofovir. Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant compétition au substrat naturel, le désoxyadénosine-5'-triphosphate, et, après incorporation dans l'ADN, par terminaison de la chaîne d'ADN.

Stratégie préventive globale contre l'infection par le VIH-1

Utiliser Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition uniquement dans le cadre d'une stratégie préventive globale qui inclut d'autres mesures de prévention, telles que des pratiques sexuelles plus sûres, car Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil n'est pas toujours efficace pour empêcher l'infection par le VIH-1.

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

Principaux résultats des études sur l'indication en PrEP : l'essai iPrEx

Le paramètre d'évaluation principal de l'essai était l'incidence de la séroconversion au VIH-1 documentée.

Table 21. Study Demographics and Trial Design of iPrEx Trial

Study No.	Trial Design	Dosage, Route of Administration and Duration	Study Subjects (N=2499)	Mean Age (Range)	Gender
CO-US-104-0288 (iPrEx)	Randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study in men and transgender women who have sex with men and with evidence of high risk behavior for HIV-1 infection Arm 1: emtricitabine and tenofovir DF tablets Arm 2: placebo	Arm 1: emtricitabine and tenofovir DF tablet taken orally QD Arm 2: Placebo tablet taken orally QD Duration of treatment was variable. Subjects remained on treatment until the target number of seroconversion events was identified and the last enrolled study subject completed 48 weeks of treatment. Subjects were followed for at least 8 weeks follow up. HBsAg reactive subjects were followed for hepatic flares for 24 weeks after study drug discontinuation. Subjects who HIV-1 seroconverted during study were followed through at least 24 weeks after the last dose of	Randomized: 1251 – emtricitabine and tenofovir DF tablets 1248 –placebo Race: Asian – 5% Black – 9% White – 18% Hispanic/Latino – 72%	27 (18 to 67 years)	Male: 100% subjects born male 29 (1%) report current identity as female

Principaux résultats des études sur l'indication en PrEP : l'essai iPrEx

Table 23 iPrEx Study: Relative Risk Reduction Through End-of-Treatment Cutoff (Primary Analysis; mITT Analysis^a)

	Placebo	Emtricitabine and tenofovir DF tablets	P-value ^b
End of Treatment^c			
mITT Analysis	N=1217	N=1224	0.002
Person-Years follow-up ^d	2113	2124	
Number of HIV-1 Infections (Seroconversions)	83	48	
Relative Risk Reduction (2-sided 95% CI)	42% (18%, 60%)		

Abbreviation: CI = confidence interval

a Modified Intent-to-Treat (mITT) analysis excludes subjects who do not have follow-up HIV test and who were infected at enrollment

b p-values by log rank test

c End of treatment is defined as the next post-treatment visit after this date (approximately one month). This analysis excludes post-treatment stop seroconversions.

d Time to first evidence of seroconversion for those with event

Principaux résultats des études sur l'indication en PrEP : l'essai iPrEx

Lors d'une étude cas/témoins a posteriori des concentrations intracellulaire et plasmatique de médicaments chez environ 10 % des sujets de l'étude, la réduction de risque semblait la plus importante chez les sujets dont le ténofovir intracellulaire était détectable. L'efficacité a par conséquent été fortement corrélée avec l'observance.

Principaux résultats des études sur l'indication en PrEP : l'essai iPrEx

Table 22 Study Demographics and Trial Design of Partners PrEP Trial

Study No.	Trial Design	Dosage, Route of Administration and Duration	Study Subjects (N=4758)	Mean Age (Range)	Gender
CO-US-104-0380 (Partners PrEP)	Randomized, double-blind, placebo-controlled 3-arm trial conducted in serodiscordant heterosexual couples in Kenya and Uganda	<p>Arm 1: Tenofovir DF tablet taken orally QD</p> <p>Arm 2: emtricitabine and tenofovir DF tablet taken orally QD</p> <p>Arm 3: Matched Placebo tablets, taken orally QD.</p> <p>Duration of study drug treatment was variable. Subjects received the assigned study drugs once daily for a minimum of 24 months up to a maximum</p>	<p>Randomized: 1589 – TDF 1583 – emtricitabine and tenofovir DF tablets</p> <p>1586 – placebo</p>	33–34	<p>Female: 38%</p> <p>Male 62%</p>

Principaux résultats des études sur l'indication en PrEP : l'essai iPrEx

Table 24 Partners PrEP Study: Relative Risk Reduction and HIV-1 Seroincidence for Partner Subjects (Primary Analysis; mITT Analysis^a)

	emtricitabine and emtricitabine and tenofovir DF tablets	tenofovir	Placebo	Total
mITT Analysis	N=1576	N=1579	N=1578	N=4733
Person-years of follow-up ^b	2616	2604	2607	7827
Number of HIV-1 Infections (Seroconversions)	13	17	52	82
HIV-1 incidence, per 100 person-years	0.50	0.65	1.99	1.05
Relative Risk Reduction (2-sided 95% CI)	75% (55-87%)	67% (44-81%)		
p-value ^c	<0.0001	<0.0001		

a Modified Intent-to-Treat (mITT) analysis excludes subjects who were infected at enrollment

b Time to first evidence of seroconversion for those with event

c p-values using Cox's proportional hazards model for the active study drug relative to placebo

Principaux résultats des études sur l'indication en PrEP : l'essai iPrEx

Lors d'une étude cas/témoins a posteriori des concentrations intracellulaire et plasmatique de médicaments chez environ 10 % des sujets de l'étude, la réduction de risque semblait la plus importante chez les sujets dont le ténofovir intracellulaire était détectable. L'efficacité a par conséquent été fortement corrélée avec l'observance.

Renseignements importants sur l'innocuité

Stratégie préventive globale contre l'infection par le VIH-1

Prescrire Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition uniquement dans le cadre d'une stratégie préventive globale qui inclut d'autres mesures de prévention, telles que des pratiques sexuelles plus sûres, car Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil n'est pas toujours efficace pour empêcher l'infection par le VIH-1.

- Conseiller les personnes non infectées sur les pratiques sexuelles plus sûres telles que l'utilisation systématique et appropriée de préservatifs, la connaissance de leur statut sérologique pour le VIH-1 ainsi que celui de leur(s) partenaire(s) et de procéder à des tests réguliers pour déceler la présence d'autres infections transmises sexuellement qui peuvent favoriser la transmission du VIH-1 (telles que la syphilis et la gonorrhée).
- Informer les personnes non infectées sur les stratégies préventives et les soutenir dans leurs efforts pour réduire les comportements sexuels à risque.

Renseignements importants sur l'innocuité

Risque de résistance (1/2)

Prescrire Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 uniquement chez les personnes confirmées séronégatives au VIH avant l'instauration d'une prophylaxie pré-exposition et reconfirmées comme telles de façon régulière lors de la prophylaxie pré-exposition. Des substitutions conférant une résistance au VIH-1 peuvent émerger chez les personnes dont l'infection par le VIH-1 n'est pas détectée et qui prennent uniquement Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, **car ce produit seul ne constitue pas un schéma thérapeutique complet pour le traitement du VIH-1**; par conséquent, il faut prendre soin de réduire au minimum l'exposition au médicament chez les patients infectés par le VIH.

- De nombreux tests de dépistage du VIH-1, tels que des tests rapides, détectent la présence d'anticorps anti-VIH mais risquent de ne pas identifier le VIH-1 lors de la phase aiguë de l'infection. Avant de commencer à prendre Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition, il faut examiner les personnes séronégatives afin de rechercher des signes ou symptômes actuels ou récents qui caractérisent les infections virales aiguës (p. ex. fièvre, fatigue, myalgie, éruption cutanée, etc.) et se renseigner sur les expositions éventuelles (p. ex. rapport sexuel non protégé ou rupture du préservatif lors d'un rapport avec un partenaire infecté par le VIH-1) qui peuvent avoir eu lieu au cours du dernier mois.

Renseignements importants sur l'innocuité

Risque de résistance (2/2)

- En cas de symptômes cliniques caractéristiques d'une infection virale aiguë et d'une exposition récente (< 1 mois) soupçonnée, il faut retarder la prophylaxie pré-exposition d'au moins un mois et reconfirmer le statut négatif au VIH-1 ou utiliser un test homologué par Santé Canada pour faciliter le diagnostic de l'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.
- Lors de l'utilisation de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition, les tests de dépistage du VIH-1 doivent être répétés au moins tous les 3 mois. Si des symptômes caractéristiques d'une infection aiguë par le VIH-1 se développent à la suite d'une exposition éventuelle, la prophylaxie pré-exposition doit être interrompue jusqu'à ce que le statut infectieux négatif soit confirmé à l'aide d'un test homologué par Santé Canada pour faciliter le diagnostic de l'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

Conseiller aux personnes non infectées de suivre strictement le schéma posologique recommandé pour Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil. L'efficacité des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 s'avère fortement corrélée avec cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables lors d'essais cliniques.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions

Néphrotoxicité (1/2)

- Des cas d'atteinte rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave) ont été associés à l'emploi de fumarate de ténofovir disoproxil en pratique clinique.
- Évaluer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant d'instaurer un traitement et lorsque approprié sur le plan clinique pendant le traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil.
- Chez les patients présentant un risque de dysfonctionnement rénal, notamment les patients ayant déjà connu des effets indésirables rénaux durant un traitement par HEPSERA, il est recommandé d'évaluer la clairance de la créatinine estimée, le phosphore sérique, la glycosurie et la protéinurie préalablement à l'instauration du traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, ainsi que régulièrement durant le traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil.
- Si le phosphore sérique est inférieur à 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine descend en dessous de 50 ml/min chez un patient sous Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, la fonction rénale doit faire l'objet d'un nouvel examen dans un délai d'une semaine, consistant notamment à mesurer la concentration de glucose dans le sang et l'urine et la concentration de potassium dans le sang. L'interruption du traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil doit également être envisagée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min ou dont le phosphore sérique descend en dessous de 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil doit être envisagée en cas de déclin progressif de la fonction rénale lorsqu'aucune autre cause n'a été identifiée.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions

Néphrotoxicité (2/2)

- Il faut éviter d'administrer Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en cas de prise concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique [p. ex. cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglycosides, prise multiple ou à fortes doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)]. **Trois cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés au cours de la pharmacovigilance postcommercialisation chez des patients suivant un traitement concomitant par AINS, pour lesquels on ne peut exclure un lien avec le ténofovir DF. Ces événements sont survenus principalement chez des patients complexés sur le plan médical et atteints d'affections sous-jacentes qui compliquent l'interprétation.** Si besoin, il convient d'envisager d'autres traitements en remplacement des AINS chez les patients présentant un risque de dysfonctionnement rénal.

Insuffisance rénale

- **Traitement de l'infection par le VIH-1**
 - Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil et de surveiller étroitement la fonction rénale chez tous les patients qui présentent une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min. On ne dispose d'aucune donnée d'innocuité et d'efficacité sur les patients ayant un dysfonctionnement rénal qui ont reçu des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil conformément à ces directives. Par conséquent, les bienfaits potentiels de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil doivent être évalués en fonction du risque potentiel de toxicité rénale. Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil ne doit pas être administré aux patients qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou qui nécessitent des traitements d'hémodialyse.
- **Prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH-1**
 - Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil ne doit pas être utilisé en prophylaxie pré-exposition chez les personnes non infectées par le VIH-1 dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min.
 - Aucune adaptation de la dose de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en comprimés utilisé en PrEP n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).
 - Si une diminution de la clairance de la créatinine est observée chez les personnes non infectées lors de la prise de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition, il faut évaluer les causes possibles et reconsidérer les risques et les avantages potentiels d'une utilisation ininterrompue.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions

Effets sur les os

- L'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) doit être envisagée chez les patients qui ont des antécédents de fracture pathologique ou qui risquent d'être atteints d'ostéopénie ou d'ostéoporose. Une présomption d'anomalie osseuse doit donner lieu à des examens appropriés.
- L'hypophosphatémie et l'ostéomalacie associées à une tubulopathie rénale proximale doivent être envisagées chez les patients exposés à un risque de dysfonctionnement rénal qui présentent des symptômes osseux ou musculaires persistants ou en voie d'aggravation durant la prise de produits contenant du ténofovir DF. Le phosphore sérique doit être surveillé chez ces patients.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions

Lipides sériques et glycémie

- Le taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter pendant le traitement antirétroviral. Le contrôle de la maladie et les changements de style de vie peuvent également être des facteurs contributifs. Il faut tenir compte de la mesure du taux de lipides sériques et de la glycémie. Les troubles lipidiques et les élévations de la glycémie doivent être gérés de manière cliniquement appropriée.

Infection par le virus de l'hépatite B

- Il est recommandé que tous les patients subissent un test pour établir la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avant d'entreprendre un traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil.
- Chez les patients souffrant d'une maladie du foie avancée ou d'une cirrhose, l'exacerbation post-traitement de l'hépatite peut mener à la décompensation hépatique. Par conséquent, chez ces patients, l'arrêt du traitement par l'emtricitabine et le ténofovir DF sans instaurer un autre traitement anti-hépatite B n'est pas recommandé.

Interactions médicamenteuses

- Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil ne doit pas être coadministré avec d'autres produits contenant de l'emtricitabine ou du ténofovir DF, des produits contenant de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions

Femmes enceintes

- Les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ont été étudiés chez un nombre limité de femmes durant la grossesse et le post-partum.
- Il est recommandé que les femmes enceintes ne prennent Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil que si les bienfaits potentiels sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.
- Si une personne non infectée tombe enceinte durant son traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition, il faudra étudier attentivement la situation pour savoir si l'utilisation de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil doit être poursuivie, en tenant compte du risque potentiellement accru d'infection par le VIH-1 durant la grossesse.
- Inscrivez les femmes enceintes qui prennent Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en PrEP au registre des grossesses sous antirétroviraux en téléphonant au 1 800 258-4263.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions

Femmes allaitantes

- Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission post-natale de la maladie à l'enfant.
- Étant donné le risque de transmission du VIH et d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leurs nourrissons pendant le traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, qu'elles prennent ce produit en traitement ou pour réduire le risque d'être infectées par le VIH-1.

Pédiatrie (< 18 ans)

- L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans)

- Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence en tenant compte de la fréquence plus élevée de cas de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des affections concurrentes ou d'autres pharmacothérapies.

Consultez la monographie de produit pour obtenir les renseignements complets sur l'innocuité.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions

Risque de résistance

Utiliser Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 uniquement chez les personnes confirmées séronégatives au VIH avant l'instauration d'une prophylaxie pré-exposition et reconfirmées comme telles de façon régulière lors de la prophylaxie pré-exposition. Des substitutions conférant une résistance au VIH-1 peuvent émerger chez les personnes dont l'infection par le VIH-1 n'est pas détectée et qui prennent uniquement Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, **car ce produit seul ne constitue pas un schéma thérapeutique complet pour le traitement du VIH-1**; par conséquent, il faut prendre soin de réduire au minimum l'exposition au médicament chez les patients infectés par le VIH.

- Avant de commencer à prendre Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition, il faut examiner les personnes séronégatives afin de rechercher des signes ou symptômes actuels ou récents qui caractérisent les infections virales aiguës (p. ex. fièvre, fatigue, myalgie, éruption cutanée, etc.) et se renseigner sur les expositions éventuelles (p. ex. rapport sexuel non protégé ou rupture du préservatif lors d'un rapport avec un partenaire infecté par le VIH-1) qui peuvent avoir eu lieu au cours du dernier mois.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions

Risque de résistance

- En cas de symptômes cliniques caractéristiques d'une infection virale aiguë et d'une exposition récente (< 1 mois) soupçonnée, il faut retarder la prophylaxie pré-exposition d'au moins un mois et reconfirmer le statut négatif au VIH-1 ou utiliser un test homologué par Santé Canada pour faciliter le diagnostic de l'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.
- Lors de l'utilisation de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition, les tests de dépistage du VIH-1 doivent être répétés au moins tous les 3 mois.
- Si des symptômes caractéristiques d'une infection aiguë par le VIH-1 se développent à la suite d'une exposition éventuelle, la prophylaxie pré-exposition doit être interrompue jusqu'à ce que le statut infectieux négatif soit confirmé à l'aide d'un test homologué par Santé Canada pour faciliter le diagnostic de l'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.
- Conseiller aux personnes non infectées de suivre strictement le schéma posologique recommandé pour Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil. L'efficacité des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 s'avère fortement corrélée avec cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables lors d'essais cliniques.

Renseignements importants sur l'innocuité

Interactions médicamenteuses

- **Médicaments affectant la fonction rénale**

La coadministration de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil et de médicaments qui réduisent la fonction rénale ou font concurrence à la sécrétion tubulaire active peut mener à une augmentation des concentrations sériques de l'emtricitabine, du ténofovir ou d'autres médicaments éliminés par voie rénale. On peut notamment citer, entre autres, le cidofovir, l'acyclovir, le valacyclovir, le ganciclovir, le valganciclovir, les aminosides et les AINS multiples ou à forte dose.

- Il ne faut pas utiliser Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil avec des médicaments contenant de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil, ni avec des produits médicinaux contenant du ténofovir alafénamide, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, veuillez consulter la monographie de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil.

Certains événements indésirables (tous grades confondus) survenus chez au moins 2 % des personnes non infectées, quel que soit le groupe de traitement lors des essais iPrEx et Partners PrEP

Table 5. Selected Adverse Events (All Grades) Reported in $\geq 2\%$ of Uninfected individuals in Any Treatment Group in the iPrEx Trial and Partners PrEP Trial

	iPrEx Trial		Partners PrEP Trial	
	FTC/TDF N=1251	Placebo N=1248	FTC/TDF N=1579	Placebo N=1584
Gastrointestinal Disorder				
Diarrhea	7%	8%	2%	3%
Abdominal pain	4%	2%	_a	-
Infections and Infestations				
Pharyngitis	13%	16%	-	-
Urethritis	5%	7%	-	-
Urinary tract infection	2%	2%	5%	7%
Syphilis	6%	5%	-	-
Secondary syphilis	6%	4%	-	-
Anogenital warts	2%	3%	-	-

a) Non signalé ou signalé chez moins de 2 % des sujets.

Monographie de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, Etobicoke (Ontario) : Mylan Pharmaceuticals ULC, octobre 2018.

Certains événements indésirables (tous grades confondus) survenus chez au moins 2 % des personnes non infectées, quel que soit le groupe de traitement lors des essais iPrEx et Partners PrEP

	iPrEx Trial		Partners PrEP Trial	
	FTC/TDF N=1251	Placebo N=1248	FTC/TDF N=1579	Placebo N=1584
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Back pain	5%	5%	-	-
Nervous System Disorders				
Headache	7%	6%	-	-
Psychiatric Disorders				
Depression	6%	7%	-	-
Anxiety	3%	3%	-	-
Reproductive System and Breast				
Genital ulceration	2%	2%	2%	2%
Investigations				
Weight decreased	3%	2%	-	-

Autre matériel didactique

Formulaire d'attestation prescripteur-patient pour l'instauration du traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en PrEP

- Conçu pour faciliter la discussion entre les prescripteurs et les patients sur l'utilisation appropriée de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en PrEP
- Ce formulaire décrit les facteurs de risque chez les personnes non infectées, les risques sur le plan de l'innocuité associés à l'utilisation de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, la stratégie préventive globale, et l'obligation du prescripteur d'informer et de conseiller le patient.

Liste de vérification à l'intention des prescripteurs : instauration du traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition (PrEP)

- Liste de vérification des principaux facteurs que les prescripteurs doivent prendre en considération avant d'instaurer le traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en PrEP chez une personne non infectée.
- Les éléments de la liste de vérification comprennent la confirmation que le résultat au test de dépistage du VIH-1 est négatif, le dépistage des signes ou des symptômes d'infection aiguë par le VIH-1, les conseils à donner sur les risques et sur l'importance de l'observance et les autres éléments d'une stratégie préventive globale.

Renseignements sur l'utilisation de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil pour réduire le risque de contracter l'infection par le VIH-1

- Brochure conçue pour renseigner les patients non infectés qui prennent Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en PrEP.

Des exemplaires sont disponibles en ligne sur le site Web suivant : <https://www.viatris.ca/fr-ca/produits/branded-specialty>

Indication et utilisation clinique

Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil est indiqué en association avec des pratiques sexuelles plus sûres dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 lors de rapports sexuels d'adultes exposés à un risque important. Lorsque l'administration de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil est envisagée dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition, les facteurs suivants peuvent aider à identifier les personnes exposées à un risque important :

- le patient a un ou plusieurs partenaires infectés par le VIH-1 ou
- le patient a une activité sexuelle dans un environnement ou un milieu social où la prévalence est élevée et remplit une ou plusieurs des conditions suivantes :
 - utilisation non systématique ou absence d'utilisation du préservatif;
 - diagnostic d'infections transmises sexuellement;
 - échange de relations sexuelles contre des biens (tels que de l'argent, de la nourriture, un abri ou de la drogue);
 - usage de drogues illicites ou dépendance à l'alcool;
 - Incarcération;
 - partenaire(s) dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu et qui remplit (ou remplissent) n'importe laquelle des conditions ci-dessus.

Indication et utilisation clinique

Lors de la prescription de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition, les fournisseurs de soins de santé doivent :

- prescrire Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil dans le cadre d'une stratégie préventive globale car ce produit n'est pas toujours efficace pour éviter d'être infecté par le VIH-1;
- conseiller à toutes les personnes non infectées de suivre strictement le schéma posologique recommandé pour Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil car l'efficacité de ce produit pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 s'est avérée fortement corrélée avec cette observance comme l'ont démontré les taux de médicaments mesurables lors d'essais cliniques;
- confirmer que le test du VIH-1 est négatif juste avant de commencer la prise de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition. En présence de symptômes cliniques caractéristiques d'une infection virale aiguë et d'une exposition récente (< 1 mois) soupçonnée, il faut retarder la prophylaxie pré-exposition d'au moins un mois et reconfirmer le statut sérologique pour le VIH-1 ou utiliser un test homologué par Santé Canada pour faciliter le diagnostic d'infection par le VIH-1, notamment l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1; et
- procéder à des tests de dépistage d'une infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois lors de la prise de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition.

Indication et utilisation clinique

Cette indication est fondée sur des essais cliniques portant sur des hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et qui présentent un risque important d'infection par le VIH-1 ainsi que sur des couples hétérosexuels sérodifférents.

Le nombre de sujets de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, emtricitabine ou fumarate de ténofovir disoproxil était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des sujets plus jeunes.

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies.

Contre-indications

Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil est contre-indiqué pour les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'un des composants du produit.

L'utilisation de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition est contre-indiquée chez les personnes dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu ou positif.

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique et hépatomégalie : Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil (VIREAD^{MD}) un composant de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux.

Aggravation de l'hépatite B post-traitement : Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'innocuité et l'efficacité des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par VHB et le VIH. On a observé une exacerbation aiguë de l'hépatite B chez certains patients co-infectés par le VHB et le VIH qui ont interrompu le traitement par les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique des patients infectés par le VHB et qui interrompent la prise de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B.

Mises en garde et précautions importantes

Néphrotoxicité : Des cas d'atteinte rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave) ont été associés à l'emploi de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en pratique clinique.

Risque de pharmaco-résistance liée à l'emploi de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition dans le cas d'une infection précoce par le VIH-1 non diagnostiquée : Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, administré en prophylaxie pré-exposition, ne doit être prescrit qu'à des personnes confirmées séronégatives au VIH juste avant la prise initiale et qui subissent de tels tests de confirmation périodiquement (au moins tous les 3 mois) au cours de la prise du produit. Des variants du VIH-1 présentant une pharmaco-résistance ont été identifiés lors de l'emploi de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition suite à une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Ne pas commencer Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil en prophylaxie pré-exposition en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH à moins que le statut infectieux négatif soit confirmé.

Autres mises en garde et précautions pertinentes

- Lipides sériques et glycémie
- Insuffisance hépatique, y compris des effets hépatiques indésirables graves et potentiellement fatals chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique
- Pancréatite
- Effets sur les os (densité minérale osseuse et défauts de minéralisation)
- Insuffisance rénale
- Il convient d'informer les mères qu'elles ne **doivent pas** allaiter leurs nourrissons pendant le traitement par Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil
- Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil ne doit être utilisé pendant la grossesse **que si** les bienfaits potentiels sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.
- Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil ne **doit pas** être administré avec de l'adéfovir dipivoxil, d'autres produits contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'emtricitabine, ni avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide ou de la lamivudine.
- Faire preuve de prudence lorsque Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil est utilisé avec l'association lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir, en particulier chez les patients exposés à un risque de dysfonctionnement rénal.

REV_JP0

REV_JP1

Pour de plus amples renseignements

Veillez consulter la monographie de produit à l'adresse <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp> pour obtenir de plus amples renseignements sur les conditions d'usage clinique, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions et la posologie.

Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en téléphonant au 1 844 596-9526.