

^{Pr} **MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR** **en prophylaxie pré-exposition (PrEP)**

Guide de formation pour les professionnels de la santé

Au sujet de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 lors de rapports sexuels chez les adultes exposés à un risque important

Indication

MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR (emtricitabine/fumarate de ténofovir 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 chez les 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.

Renseignements thérapeutiques : Lors de la prescription de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition :

- prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR uniquement 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 de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, car l'efficacité de ce produit pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 est fortement corrélée avec cette observance et avec les taux de médicament mesurables dans les essais cliniques;
- confirmer que le test du VIH-1 est négatif juste avant d'instaurer le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP. En présence de symptômes cliniques 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;
- procéder à un test de dépistage de l'infection par le VIH-1 chez les patients non infectés au moins une fois tous les trois mois pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP;
- ne pas prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH à moins que le statut sérologique négatif pour le VIH-1 ne soit confirmé.

[†] Les facteurs qui peuvent aider à identifier les patients exposés à un risque important sont le fait d'avoir un ou plusieurs partenaires infectés par le VIH-1 ou d'avoir une activité sexuelle dans un environnement ou un milieu social où la prévalence est élevée et de remplir une ou plusieurs des conditions suivantes : utilisation non systématique ou absence d'utilisation du condom, 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 ou partenaire(s) dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu et qui remplit (ou remplissent) n'importe laquelle des conditions ci-dessus.

ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES :

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le ténofovir DF (VIREAD), un composant de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, en monothérapie ou en association avec d'autres antirétroviraux.

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

MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 de l'emtricitabine et du ténofovir DF n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le 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 l'emtricitabine et du ténofovir DF. La fonction hépatique des patients co-infectés par le VHB et le VIH et qui interrompent la prise de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois. Le cas échéant, il pourrait y avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B.

- **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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en pratique clinique.

- **Risque de pharmacorésistance liée à l'emploi de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition dans les premiers stades d'une infection par le VIH-1 non diagnostiquée**

MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, administré en PrEP, ne doit être prescrit qu'à des personnes confirmées séronégatives pour le VIH-1 juste avant la prise initiale et qui subissent des tests pour confirmer périodiquement leur statut sérologique pour le VIH-1 (au moins tous les 3 mois) au cours de la prise du produit. Des variantes pharmacorésistantes du VIH-1 ont été identifiées à la suite de l'emploi de l'emtricitabine et du ténofovir DF en PrEP pendant une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Ne pas commencer le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH-1 à moins que le statut sérologique négatif pour le VIH-1 ne soit confirmé.

Comment MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP agit-il?

- 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 fumarate de ténofovir disoproxil 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.

Comme il n'est pas toujours efficace pour empêcher l'infection par le VIH-1, MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP doit être administré dans le cadre d'une stratégie de prévention globale qui comprend l'adoption de pratiques sexuelles plus sûres telles que l'utilisation régulière et appropriée du condom, le dépistage régulier du VIH-1 chez le patient (et chez ses partenaires sexuels) et d'autres méthodes éprouvées de prévention du VIH-1 pour réduire de façon sûre et efficace le risque de contracter une infection par le VIH-1.

- MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP doit être prescrit uniquement aux patients non infectés exposés à un risque important dont le statut séronégatif pour le VIH-1 a été confirmé.
- Les patients non infectés à qui l'on prescrit MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP ne doivent oublier aucune dose. Oublier une dose augmente le risque de contracter une infection par le VIH-1.

MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR est également indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1. MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit jamais être administré en monothérapie chez un patient infecté par le VIH-1 en raison du risque accru de résistance. Par conséquent, il est essentiel de confirmer le statut séronégatif du patient pour le VIH-1 juste avant d'instaurer le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP. En présence de symptômes cliniques 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. Il faut procéder à un test de dépistage de l'infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.

Principaux résultats des essais sur l’emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP

L’essai iPrEx

- Dans un essai clinique sur l’emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP, l’emtricitabine et du ténofovir DFa réduit de 42 % le risque d’infection par le VIH-1 chez les hommes exposés à un risque important qui ont des rapports sexuels avec des hommes et qui avaient aussi reçu des services de prévention complets comprenant un dépistage mensuel du VIH-1, un approvisionnement en condoms, des conseils et la prise en charge d’autres infections transmissibles sexuellement, comparativement à ce qui a été observé chez les participants qui avaient reçu un placebo ($p = 0,002$).[†]
 - Intervalle de confiance à 95 % (de 18 à 60 %)
 - 4 237 années-personnes de suivi (2 124 participants sous l’emtricitabine et du ténofovir DF; 2 113 sous placebo)
 - 131 cas de séroconversion au VIH-1 ont été rapportés.
 - 83 cas de séroconversion sont survenus chez des participants dans le groupe réparti aléatoirement pour recevoir le placebo.
 - 48 cas de séroconversion se sont produits chez des participants dans le groupe recevant l’emtricitabine et du ténofovir DF en PrEP.
- Lors d’une étude cas/témoins *a posteriori* des concentrations intracellulaire et plasmatique de médicament chez environ 10 % des participants de l’essai clinique, la réduction du risque semblait le plus importante chez les participants ayant une concentration de ténofovir intracellulaire détectable. L’efficacité a donc été fortement corrélée avec l’observance.

[†] L’essai iPrEx était une étude multinationale à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo menée auprès de 2 499 hommes et femmes transgenres séronégatifs pour le VIH qui ont des rapports sexuels avec des hommes et des comportements entraînant un risque élevé d’infection par le VIH-1. Les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir l’emtricitabine et du ténofovir DF en PrEP ($n = 1 251$) ou un placebo ($n = 1 248$) une fois par jour. Tous les mois, on faisait passer aux participants un test de dépistage de l’infection par le VIH-1, on les conseillait, on leur remettait des condoms et on prenait en charge les autres infections transmissibles sexuellement. La durée du traitement a été variable : les participants sont restés sous traitement jusqu’à ce que le nombre cible de séroconversions soit atteint et que le dernier sujet recruté pour l’étude termine 48 semaines de traitement; les participants ont été suivis pendant au moins 8 semaines; les participants réactifs à l’antigène HBs ont été suivis pour surveiller des poussées hépatiques pendant 24 semaines après l’arrêt du médicament à l’étude; les participants qui avaient subi une séroconversion au VIH-1 durant l’étude ont été suivis durant au moins 24 semaines après la prise de la dernière dose du médicament à l’étude. Le paramètre d’évaluation principal de l’essai était l’incidence de la séroconversion au VIH-1 documentée.

L'essai Partners PrEP

- Dans un autre essai clinique sur l'emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP mené auprès de couples sérodifférents, l'emtricitabine et du ténofovir DF a réduit de 75 % le risque d'infection par le VIH-1 chez les personnes non infectées exposées au virus lors de relations hétérosexuelles, comparativement à ce qui a été observé chez les participants ayant reçu un placebo ($p < 0,0001$).[†]
 - Intervalle de confiance à 95 % (de 55 à 87 %)
 - 7 827 années-personnes de suivi (2 616 participants sous l'emtricitabine et du ténofovir DF; 2 604 sous VIREAD^{MD}; 2 607 sous placebo)
 - 82 cas de séroconversion au VIH-1 ont été rapportés.
 - 52 cas de séroconversion sont survenus chez des participants partenaires dans le groupe réparti aléatoirement pour recevoir le placebo.
 - 17 cas de séroconversion sont survenus chez des participants partenaires dans le groupe sous traitement par VIREAD.
 - 13 cas de séroconversion se sont produits chez des participants partenaires dans le groupe recevant l'emtricitabine et du ténofovir DF en PrEP.
- Lors d'une étude cas/témoins *a posteriori* de la concentration plasmatique de médicament chez environ 10 % des participants de l'essai clinique, la réduction du risque semblait le plus importante chez les participants ayant une concentration de ténofovir plasmatique détectable. L'efficacité a donc été fortement corrélée avec l'observance.

[†] L'essai Partners PrEP était une étude à répartition aléatoire, à double insu, à 3 groupes de traitement, contrôlée par placebo menée auprès de 4 758 couples hétérosexuels sérodifférents au Kenya et en Ouganda. Les partenaires non infectés ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'emtricitabine et du ténofovir DF en PrEP (n = 1 583), VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil) (n = 1 589) ou un placebo (n = 1 586) une fois par jour, pendant 24 à 36 mois; les participants ont fait l'objet d'un suivi mensuel. Chaque mois, on a fait passer à tous les participants un test de dépistage du VIH-1 et on évaluait l'observance, les comportements sexuels et l'innocuité du traitement.

Profil d'innocuité de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR L'INNOCUITÉ

Contre-indications

- **MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP est contre-indiqué chez les patients dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu ou positif.**

Mises en garde et précautions liées à l'administration de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP

- **Prise en charge globale pour réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1 :** MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP doit être administré uniquement dans le cadre d'une stratégie de prévention globale qui inclut d'autres mesures de prévention, comme l'adoption de pratiques sexuelles plus sûres, car MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR n'est pas toujours efficace pour empêcher l'infection par le VIH-1.
 - Conseiller les patients non infectés exposés à un risque important sur les pratiques sexuelles plus sûres, notamment :
 - sur l'utilisation systématique et appropriée du condom;
 - sur la connaissance de leur statut sérologique pour le VIH-1 et de celui de leur(s) partenaire(s);
 - sur l'importance de passer régulièrement des tests pour dépister d'autres infections transmissibles sexuellement qui peuvent faciliter la transmission du VIH-1 (comme la syphilis et la gonorrhée).
 - Informer les patients sur l'importance d'éviter les comportements sexuels à risque et les soutenir dans leurs efforts pour éviter ces comportements.
 - **Utiliser MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR pour réduire le risque de contracter le VIH-1 seulement chez les patients dont le statut séronégatif pour le VIH-1 a été confirmé avant l'instauration du traitement en PrEP, puis reconfirmé régulièrement pendant le traitement.** Des variantes pharmacorésistantes du VIH peuvent apparaître chez les patients dont l'infection par le VIH-1 n'est pas décelée et qui prennent seulement MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, car **MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR employé seul ne constitue par un schéma thérapeutique complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1.** Par conséquent, il faut prendre soin de réduire au minimum l'exposition au médicament chez les patients infectés par le VIH :
 - Confirmer que le test du VIH-1 est négatif juste avant d'instaurer le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP. De nombreux tests de dépistage de l'infection par le VIH-1, tels que des tests rapides, détectent la présence d'anticorps anti-VIH mais risquent de ne pas déceler l'infection par le VIH-1 en phase aiguë (primo-infection). Avant d'instaurer le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, il faut chercher chez les personnes séronégatives des signes ou des symptômes actuels ou récents caractéristiques des infections virales aiguës (p. ex., fièvre, fatigue, myalgie, éruption cutanée, etc.) et les interroger sur de possibles expositions (p. ex., rapport sexuel

non protégé ou rupture du condom lors d'un rapport avec un partenaire infecté par le VIH-1) qui peuvent avoir eu lieu au cours du dernier mois. En présence de symptômes cliniques 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.

- Procéder à un test de dépistage de l'infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.
- Évaluer le patient pour déceler les signes et les symptômes d'infection aiguë par le VIH-1 avant de prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP et pendant le traitement. Si des symptômes caractéristiques d'une infection aiguë par le VIH-1 apparaissent à la suite d'une possible exposition, la PrEP doit être interrompue jusqu'à ce que le statut sérologique négatif pour le VIH-1 soit confirmé à l'aide d'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.
- Conseiller à tous les patients non infectés d'observer rigoureusement le schéma posologique à prise quotidienne de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR. L'efficacité de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR pour réduire le risque de contracter le VIH-1 s'est révélée fortement corrélée avec l'observance du traitement comme l'ont démontré les taux de médicament mesurables dans les essais cliniques.
- **Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale** : Cela peut comprendre l'insuffisance rénale aiguë et le syndrome de Fanconi. Il faut évaluer la clairance de la créatinine (ClCr) estimée avant de prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR et périodiquement durant le traitement. Chez les patients exposés à un risque de dysfonctionnement rénal, il faut surveiller la ClCr estimée, le phosphore sérique, la glycosurie et la protéinurie avant de prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR et périodiquement durant le traitement. Il faut également éviter d'administrer MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en cas de prise concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Après la commercialisation du produit, on a signalé, chez des patients qui recevaient un traitement concomitant par un AINS, des cas d'insuffisance rénale aiguë pour lesquels on ne peut exclure un lien avec le ténofovir DF. Ces événements sont survenus principalement chez des patients au profil médical complexe atteints d'affections sous-jacentes qui compliquent l'interprétation. **Emtricitabine et du ténofovir DF en PrEP n'a pas été étudié chez les personnes non infectées par le VIH-1 dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 60 mL/min. Si une diminution de la ClCr estimée est observée chez des personnes non infectées pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, il faut en évaluer les causes possibles et réévaluer les risques et les bienfaits potentiels de la poursuite du traitement.**
- **Infection par le VHB** : Il est recommandé de faire passer à tous les patients un test de dépistage de l'infection chronique par le VHB avant d'instaurer le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
- **Redistribution ou accumulation de la masse adipeuse** : Observée chez les patients qui reçoivent un traitement antirétroviral.
- **Coadministration avec d'autres produits** : Ne pas administrer MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR avec des médicaments qui contiennent de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil, avec des médicaments qui contiennent de la lamivudine ou avec de l'adéfovir dipivoxil.

Renseignements importants sur l'innocuité

Effets indésirables fréquents

Sélection de certains des 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 :

	Essai iPrEx		Essai Partners PrEP	
	FTC/TDF n = 1 251	Placebo n = 1 248	FTC/TDF n = 1 579	Placebo n = 1 584
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	7%	8%	2%	3%
Douleur abdominale	4%	2%	- ^a	-
Infections et infestations				
Pharyngite	13%	16%	-	-
Urétrite	5%	7%	-	-
Infection des voies urinaires	2%	2%	5%	7%
Syphilis	6%	5%	-	-
Syphilis secondaire	6%	4%	-	-
Verrues anogénitales	2%	3%	-	-
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur dorsale	5%	5%	-	-
Troubles du système nerveux				
Céphalées (maux de tête)	7%	6%	-	-
Troubles psychiatriques				
Dépression	6%	7%	-	-
Anxiété	3%	3%	-	-
Troubles mammaires et de l'appareil génital				
Ulcération génitale	2%	2%	2%	2%
Investigations				
Perte de poids	3%	2%	-	-

a. Non signalé ou signalé chez moins de 2 % des participants.

Renseignements importants sur l'innocuité de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR administré en PrEP à certaines populations particulières

- **Femmes enceintes** : Aucun essai satisfaisant et bien contrôlé n'a été mené chez la femme enceinte. MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit être utilisé pendant la grossesse que si cela est manifestement nécessaire. Si une patiente non infectée tombe enceinte pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, il convient d'examiner soigneusement la situation pour déterminer s'il faut poursuivre le traitement, compte tenu du risque potentiellement accru d'infection par le VIH-1 durant la grossesse.
 - Un registre des grossesses existe. On peut y inscrire les femmes qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP en téléphonant au numéro 1-800-258-4263.
- **Femmes qui allaitent** : Les composants de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) sont excrétés dans le lait maternel. Les risques pour le nourrisson n'étant pas connus, **il faut avertir les mères qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP de ne pas allaiter**. Si une patiente non infectée contracte une infection par le VIH-1, il faut lui recommander de ne pas allaiter pour éviter tout risque de transmission postnatale du VIH-1.
- **Enfants** : L'indication de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP est fondée sur des essais menés chez l'adulte. L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies.
- Consultez la monographie de produit pour obtenir les renseignements complets sur l'innocuité.

Rappel sur l'administration de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP :

Il est important de confirmer le statut sérologique négatif pour le VIH-1 du patient avant le début du traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP et de le reconfirmer régulièrement pendant le traitement.

- Confirmer que le test est négatif juste avant d'instaurer le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP. En présence de symptômes cliniques 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.
- Procéder à un test de dépistage de l'infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.
- Au moment de prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, il est important d'être à l'affût des signes d'une possible infection aiguë par le VIH-1. Ces signes sont les suivants : fièvre, maux de tête, fatigue, arthralgie, vomissements, myalgie, diarrhée, pharyngite, éruption cutanée, sueurs nocturnes et adénopathie cervicale et inguinale.
- Si des symptômes caractéristiques d'une infection aiguë par le VIH-1 apparaissent à la suite d'une possible exposition, la PrEP doit être interrompue jusqu'à ce que le statut sérologique négatif pour le VIH-1 soit confirmé à l'aide d'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.
- Des mutations pharmacorésistantes du VIH-1 peuvent apparaître chez les patients dont l'infection par le VIH-1 n'est pas décelée et qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.

Interactions médicamenteuses

- La coadministration de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR et de médicaments qui diminuent la fonction rénale ou qui entrent en compétition pour leur sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations sériques d'emtricitabine, de ténofovir ou d'autres médicaments éliminés par les reins.

Utilisez la *Liste de vérification à l'intention des prescripteurs : instauration du traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition (PrEP)* et le *Formulaire d'attestation pour l'instauration du traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition (PrEP)* pour vous aider à prendre en charge vos patients et à les conseiller sur l'utilisation appropriée et sécuritaire de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.

Pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, veuillez consulter la monographie de produit de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

Pour de plus amples renseignements sur MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR et son indication en prophylaxie pré-exposition, veuillez consulter la monographie de produit, y compris l'ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et les renseignements destinés au consommateur. Vous pouvez également obtenir des renseignements supplémentaires et du matériel didactique sur l'utilisation de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP en ligne à l'adresse www.mint-emtricitabine-tenofovir.com.

Questions récapitulatives post-formation

1. MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP doit être administré uniquement :

- dans le cadre d'une stratégie de prévention globale du VIH-1 qui inclut d'autres mesures préventives, car ce produit n'est pas toujours efficace pour empêcher l'infection par le VIH-1.
- aux patients à qui vous avez conseillé d'observer rigoureusement le schéma posologique à prise quotidienne de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, car l'efficacité de ce produit pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 est fortement corrélée avec cette observance et avec les taux de médicament mesurables dans les essais cliniques.
- aux patients dont le statut séronégatif pour le VIH-1 a été confirmé par un test de dépistage avant l'instauration du traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, puis reconfirmé régulièrement pendant le traitement.
- Toutes ces réponses

2. Lequel des énoncés suivants est faux?

- MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être administré en PrEP uniquement aux patients dont le statut séronégatif pour le VIH-1 a été confirmé.
- MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR s'est révélé sûr et efficace en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1 par l'utilisation de drogues injectables.
- Les femmes qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP ne doivent pas allaiter leurs bébés.
- MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR administré en PrEP n'est pas toujours efficace pour prévenir l'infection par le VIH-1.

3. Lesquelles des mesures suivantes ne figurent pas dans le document intitulé *Liste de vérification à l'intention des prescripteurs : instauration du traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition (PrEP)?*

- Procéder à un test de dépistage du VHB.
- Procéder à un test de dépistage de la tuberculose.
- Confirmer le statut séronégatif pour le VIH-1 du patient.
- Confirmer que la clairance de la créatinine est d'au moins 60 mL/min.

4. La fonction hépatique doit être surveillée étroitement chez :

- les patients infectés par le VHB qui cessent de prendre MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
- tous les patients qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
- tous les patients qui cessent de prendre MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
- Aucune de ces réponses

5. Dans les essais cliniques qui évaluaient l’emtricitabine et du ténofovir DF en PrEP, lequel des effets indésirables suivants n’était pas fréquent?

- a. Une douleur abdominale
- b. Des céphalées
- c. Des étourdissements
- d. Une perte de poids

6. MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP est indiqué uniquement chez :

- a. les hommes exposés à un risque important de contracter une infection par le VIH-1 lors de rapports sexuels.
- b. les adultes exposés à un risque important de contracter une infection par le VIH-1 de n’importe quelle façon.
- c. les adultes exposés à un risque important de contracter une infection par le VIH-1 par l’utilisation de drogues injectables.
- d. les adultes exposés à un risque important de contracter une infection par le VIH-1 lors de rapports sexuels.

7. Lesquels des renseignements suivants le *Formulaire d’attestation pour l’instauration du traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition (PrEP)* contient-il?

- a. Une liste d’activités qui exposent les patients au risque de contracter une infection par le VIH-1 lors de rapports sexuels.
- b. Une confirmation que le prescripteur a discuté des risques et des bienfaits de l’administration de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP avec le patient non infecté.
- c. La signature du patient attestant que le prescripteur lui a expliqué les risques et les bienfaits de la prise de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, dont la nécessité d’observer le traitement et d’avoir une stratégie préventive globale qui comprend l’adoption de pratiques sexuelles plus sûres.
- d. Toutes ces réponses

Indication et utilisation clinique

MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 de 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 mais qui remplit (ou remplissent) n'importe laquelle des conditions ci-dessus.

Lors de la prescription de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition, les fournisseurs de soins de santé doivent :

- prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR dans le cadre d'une stratégie préventive globale, car ce produit n'est pas toujours efficace pour prévenir d'être infecté par le VIH-1;
- conseiller à toutes les personnes non infectées de suivre strictement le schéma posologique recommandé pour MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition.

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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, EMTRIVA ou VIREAD était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des sujets plus jeunes. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Contre-indications

MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR est contre-indiqué pour les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'un des composants du produit.

L'utilisation de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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

Acidose lactique et hépatomégalie grave 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 ténofovir DF (VIREAD), un composant de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux.

Aggravation de l'hépatite post-traitement : MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 de l'emtricitabine et du ténofovir DF n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le 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 l'emtricitabine et du ténofovir DF. La fonction hépatique des patients infectés par le VHB et qui interrompent la prise de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois. Le cas échéant, il pourrait y avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B.

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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en pratique clinique.

Risque de pharmacorésistance liée à l'emploi de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition dans le cas d'une infection précoce par le VIH-1 non diagnostiquée : MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, administré en prophylaxie pré-exposition, ne doit être prescrit qu'à des personnes confirmées séronégatives pour le VIH-1 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 pharmacorésistance ont été identifiés lors de l'emploi de l'emtricitabine et du ténofovir DF en prophylaxie pré-exposition suite à une infection aiguë par le VIH-1 non détectée. Ne pas commencer MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en prophylaxie pré-exposition en présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë par le VIH-1 à moins que le statut infectieux négatif ne soit confirmé.

Autres mises en garde et précautions pertinentes

- Redistribution de la masse adipeuse
- 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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
- N'est pas recommandé chez les femmes enceintes sauf si les bienfaits potentiels sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.
- MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR ne doit pas être administré avec HEPSERA^{MD} (adéfovir dipivoxil).
- Faire preuve de prudence lorsque MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR est utilisé avec HARVONI^{MD}, en particulier chez les patients exposés à un risque de dysfonctionnement rénal.

Pour de plus amples renseignements

Veillez consulter la monographie de produit à l'adresse www.mintpharmaceuticals.com pour obtenir des renseignements importants au sujet des effets indésirables, des interactions médicamenteuses et de la posologie qui n'ont pas été abordés dans ce document.

Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en téléphonant au 1-877-398-9696 .