

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

Formation à l'intention des professionnels de la santé

Indication en prophylaxie pré-exposition (PrEP)

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.

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

- Le patient a un partenaire infecté 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 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;
 - partenaire(s) dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu mais qui remplit (ou remplissent) n'importe laquelle des conditions ci-dessus.

Lorsqu'ils prescrivent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, les professionnels de la santé DOIVENT :

- prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 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 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 MINT-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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, répéter le test de dépistage de l'infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois.
 - 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.

ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- 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.**
- 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.

ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- 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.
- MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, administré en PrEP, ne doit être prescrit qu'à des personnes confirmées séronégatives pour le VIH 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.

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

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 chez le patient (et chez ses partenaires sexuels) et d'autres méthodes éprouvées de prévention du VIH 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 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 peut augmenter le risque de contracter une infection par le VIH-1.

Principaux résultats des études sur l'emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP : l'essai iPrEx

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.

Principaux résultats des études 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 DF, comparativement au placebo ($p = 0,002$), a 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.

- 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.

Principaux résultats des études sur l'emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP : l'essai iPrEx

- 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.

Principaux résultats des études sur l'emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP : l'essai Partners PrEP

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.

Principaux résultats des études sur l'emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP : l'essai Partners PrEP

Dans un autre essai clinique sur l'emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP, l'emtricitabine et du ténofovir DF a réduit de 75 % le risque d'infection par le VIH-1 chez les personnes non infectées au sein d'un couple hétérosexuel stable mais sérodifférent qui avaient aussi reçu des services de prévention complets comprenant un dépistage mensuel du VIH-1, une évaluation de leur observance du traitement, de leur comportement sexuel et de l'innocuité du traitement.

- 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.

Principaux résultats des études sur l'emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP : l'essai Partners 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.

Renseignements importants sur l'innocuité : prise en charge globale pour réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1

Prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP 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 en PrEP n'est pas toujours efficace pour empêcher l'infection par le VIH-1.

- Conseiller les patients non infectés sur les pratiques sexuelles plus sûres à adopter comme l'utilisation systématique et correcte de condoms, la connaissance de leur statut sérologique pour le VIH-1 ainsi que de celui de leur(s) partenaire(s) et les tests de dépistage 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 patients non infectés sur les comportements sexuels à risque et les soutenir dans leurs efforts pour éviter ces comportements.

Renseignements importants sur l'innocuité : prise en charge globale pour réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1

Prescrire 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-1 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.
 - 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 et 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.

Renseignements importants sur l'innocuité : prise en charge globale pour réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1

Confirmer que le test du VIH-1 est négatif juste avant d'instaurer le traitement par MINT-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.

Renseignements importants sur l'innocuité : prise en charge globale pour réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1

Pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, répéter le test de dépistage de l'infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois.

- 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 aux patients non infectés d'observer rigoureusement le schéma posologique à prise quotidienne recommandé de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR. L'efficacité de l'emtricitabine et du ténofovir DF administré en PrEP pour réduire le risque de contracter une infection par 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**.

Renseignements importants sur l'innocuité : sur l'innocuité : mises en garde et précautions supplémentaires

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 par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR.
- Chez les patients exposés à un risque de dysfonctionnement rénal, il faut surveiller la ClCr estimée, le phosore sérique, la glycosurie et la protéinurie avant de prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR et périodiquement durant le traitement.

Renseignements importants sur l'innocuité : mises en garde et précautions supplémentaires

Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

- Il faut 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.**
- L'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 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.

Renseignements importants sur l'innocuité : mises en garde et précautions supplémentaires

Effets sur les os

- Une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et des défauts de minéralisation, notamment l'ostéomalacie, ont été observés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil. Envisager l'évaluation de la DMO chez les personnes qui ont des antécédents de fracture pathologique ou qui présentent d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse.
- Les cas de douleur osseuse persistante ou s'aggravant, de douleur aux extrémités, de fractures et de douleur ou faiblesse musculaire peuvent indiquer une tubulopathie rénale proximale et requièrent une évaluation de la fonction rénale chez les patients à risque.

Renseignements importants sur l'innocuité : mises en garde et précautions supplémentaires

Redistribution ou accumulation de la masse adipeuse

- Observée chez les patients qui reçoivent un traitement antirétroviral pour traiter une infection par le VIH-1.

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.
- Les personnes non infectées par le VHB doivent recevoir un vaccin.

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 : utilisation de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP dans 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 enceintes qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP en téléphonant au numéro 1-800-258-4263.

*Gray RH, *et al.* Lancet 2005;366(9492):1182-1188

Renseignements importants sur l'innocuité : utilisation de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP dans certaines populations particulières

Femmes qui allaitent

- Les composants de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 de l'infection par le 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.

Renseignements importants sur l'innocuité : confirmer le statut sérologique négatif pour le VIH-1 et le reconfirmer régulièrement

MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR doit être utilisé pour réduire le risque de contracter le VIH-1 seulement chez les patients dont le statut séronégatif pour le VIH-1 a été confirmé.

- Un statut séronégatif pour le VIH-1 doit être confirmé avant de prescrire MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.
- Les patients doivent passer régulièrement un test de dépistage (au moins une fois tous les 3 mois) pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP pour reconfirmer que leur statut sérologique est négatif pour le VIH-1.
- 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.

Renseignements importants sur l'innocuité : confirmer le statut sérologique négatif pour le VIH-1 et le reconfirmer régulièrement

Possibilité de résistance dans les cas d'infection aiguë par le VIH-1 non décelée

- 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.
- 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.
 - Bien que MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR soit actif contre le VIH-1, MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR employé seul ne constitue pas un schéma thérapeutique complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
 - Les patients infectés par le VIH-1 qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR doivent le prendre avec d'autres agents antirétroviraux pour éliminer complètement la réplication du virus et éviter le développement d'une résistance.

Renseignements importants sur l'innocuité : interactions médicamenteuses et effets indésirables fréquents

Interactions médicamenteuses

- La coadministration avec des médicaments qui diminuent la fonction rénale ou qui entrent en compétition pour leur sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de ténofovir.
 - Pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR, veuillez consulter la monographie de produit de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR.

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%	-	-

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

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 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%	-	-

Matériel didactique supplémentaire

Formulaire d'attestation pour l'instauration du traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP contre l'infection par le VIH-1 lors de rapports sexuels

- Conçu pour que les prescripteurs l'utilisent auprès des personnes non infectées, afin de faciliter la discussion sur l'utilisation appropriée de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.
- Le formulaire aborde les risques associés à l'utilisation de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP, l'importance d'observer le schéma posologique à prise quotidienne recommandé, l'évaluation régulière des résultats au test de dépistage du VIH-1 et le dépistage des infections transmises sexuellement.

Liste de vérification à l'intention des prescripteurs : instauration du traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP

- Liste de vérification des principaux éléments que les prescripteurs doivent prendre en considération avant d'instaurer le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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.

Matériel didactique supplémentaire

Renseignements importants sur l'innocuité de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR administré en PrEP à l'intention des professionnels de la santé

- Brochure destinée à être utilisée par les prescripteurs pour informer les personnes non infectées qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.

Renseignements importants sur l'utilisation sécuritaire de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR pour réduire le risque de contracter une infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) à l'intention des patients non infectés

- Brochure destinée à informer les personnes non infectées qui prennent MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.

Guide de formation pour les professionnels de la santé

- Formation des prescripteurs aux renseignements importants sur l'innocuité de MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR administré en PrEP

Des exemplaires sont disponibles en ligne sur le site Web suivant :
www.emtricitabine-tenofovir.com

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 chez les 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 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;
 - partenaire(s) dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu mais qui remplit (ou remplissent) n'importe laquelle des conditions ci-dessus.

Indication et utilisation clinique

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 l'infection par le VIH-1;
- conseiller à toutes les personnes non infectées d'observer rigoureusement 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 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;
- procéder à un test de dépistage de l'infection par le VIH-1 au moins une fois tous les trois mois pendant le traitement par MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR en PrEP.

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 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 du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies.

Contre-indications

MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR est contre-indiqué chez 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 les plus 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^{MD}), 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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR. 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.

Mises en garde et précautions les plus 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 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 MINT-EMTRICITABINE/TENOFOVIR 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.

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 .