

## Mentions légales

### **EDURANT 25 mg, comprimés pelliculés** **Chlorhydrate de rilpivirine**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EDURANT 25 mg, comprimés pelliculés

#### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de rilpivirine équivalent à 25 mg de rilpivirine.

##### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 56 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6,4 mm, portant les inscriptions "TMC" sur une face et "25" sur l'autre.

#### **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

##### **4.1 Indications thérapeutiques**

EDURANT, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale  $\leq 100\ 000$  copies/ml d'ARN du VIH-1.

Un test de résistance génotypique doit guider l'utilisation d'EDURANT (voir rubriques 4.4 et 5.1).

##### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

##### Posologie

La posologie recommandée d'EDURANT est d'un comprimé à 25 mg pris une fois par jour. EDURANT **doit être pris avec un repas** (voir rubrique 5.2).

##### *Adaptation de dose*

Chez les patients qui reçoivent de façon concomitante de la rifabutine, la dose d'EDURANT doit être augmentée à 50 mg (deux comprimés de 25 mg chacun) une fois par jour. A la fin de la co-

administration avec la rifabutine, la dose d'EDURANT doit être diminuée à 25 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

#### *Oubli d'une dose*

Si un patient oublie une dose d'EDURANT dans les 12 heures suivant l'horaire de la prise habituelle, il doit prendre dès que possible le médicament avec un repas et poursuivre le schéma posologique normal. Si un patient oublie une dose d'EDURANT plus de 12 heures après l'horaire de la prise habituelle, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise du médicament, un autre comprimé d'EDURANT doit être pris avec un repas. Si un patient vomit plus de 4 heures suivant la prise du médicament, il n'a pas besoin de prendre une autre dose d'EDURANT avant la prochaine dose normalement prévue.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

L'information disponible sur l'utilisation d'EDURANT chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). EDURANT doit être utilisé avec précaution dans cette population.

##### *Insuffisance rénale*

EDURANT a été principalement étudié chez les patients ayant une fonction rénale normale. Aucune adaptation posologique de la rilpivirine n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, la rilpivirine doit être utilisée avec précaution. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, l'association de la rilpivirine avec un inhibiteur puissant du CYP3A (par exemple, inhibiteur de la protéase du VIH boosté par le ritonavir) ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 5.2).

Le traitement par la rilpivirine a entraîné une augmentation faible et précoce des taux sériques moyens de créatinine, qui sont restés stables au cours du temps. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir rubrique 4.8).

##### *Insuffisance hépatique*

Les informations concernant l'utilisation d'EDURANT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B) sont limitées. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. EDURANT doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. EDURANT n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, EDURANT n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'EDURANT chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### *Grossesse*

Des expositions plus faibles à la rilpivirine ont été observées au cours de la grossesse, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée. Une autre alternative serait d'envisager un changement de traitement antirétroviral (voir rubriques 4.4, 4.6, 5.1 et 5.2).

## Mode d'administration

EDURANT doit être pris par voie orale, une fois par jour **avec un repas** (voir rubrique 5.2). Il est recommandé d'avaler en entier le comprimé pelliculé avec de l'eau et de ne pas le mâcher ni l'écraser.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

EDURANT ne doit pas être co-administré avec les médicaments suivants, car une diminution significative des concentrations plasmatiques de la rilpivirine peut survenir (par induction des enzymes du CYP3A ou augmentation du pH gastrique), pouvant entraîner une perte de l'effet thérapeutique d'EDURANT (voir rubrique 4.5) :

- les anticonvulsivants carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
- les antimycobactériens rifampicine, rifapentine
- les inhibiteurs de la pompe à protons tels que : oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole
- le glucocorticoïde systémique dexaméthasone, sauf en cas de traitement à dose unique
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

#### Echec virologique et développement d'une résistance

EDURANT n'a pas été évalué chez les patients présentant des antécédents d'échec virologique à un autre traitement antirétroviral. La liste des mutations associées à une résistance à la rilpivirine présentée en rubrique 5.1 doit guider l'utilisation d'EDURANT uniquement dans la population naïve de traitement.

Dans l'analyse compilée de l'efficacité des études de phase III chez des adultes sur une durée de 96 semaines, les patients traités par la rilpivirine ayant une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 présentaient un risque d'échec virologique plus élevé (18,2% avec la rilpivirine versus 7,9% avec l'éfavirenz) que les patients ayant une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 (5,7% avec la rilpivirine versus 3,6% avec l'éfavirenz). Le risque d'échec virologique observé chez les patients du bras rilpivirine a été plus élevé durant les 48 premières semaines de ces essais (voir rubrique 5.1). Les patients ayant une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 avec antécédent d'échec virologique ont présenté un taux plus élevé d'apparition de résistance aux traitements de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Les patients ayant présenté un échec virologique à la rilpivirine ont été plus nombreux à développer une résistance associée à lamivudine/emtricitabine que ceux ayant présenté un échec virologique à l'éfavirenz (voir rubrique 5.1).

Les résultats obtenus chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) dans l'essai TMC278-C213 étaient en général concordants avec ces données (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations).

Seuls les adolescents jugés susceptibles d'avoir une bonne observance au traitement antirétroviral doivent être traités par la rilpivirine, étant donné qu'une observance suboptimale peut entraîner le développement de résistance et la perte d'options thérapeutiques futures.

Comme avec les autres médicaments antirétroviraux, un test de résistance doit guider l'utilisation de la rilpivirine (voir rubrique 5.1).

### Cardiovasculaire

A des doses supra-thérapeutiques (75 et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme (ECG) (voir rubriques 4.5, 4.8 et 5.2). EDURANT à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associé à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. EDURANT doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est co-administré avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes.

### Syndrome de restauration immunitaire

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

Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

### Grossesse

EDURANT ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. Des expositions plus faibles à la rilpivirine ont été observées lors de l'administration de rilpivirine 25 mg une fois par jour au cours de la grossesse. Dans les études de phase III, une exposition plus faible à la rilpivirine, équivalente à celle observée au cours de la grossesse, a été associée à une augmentation du risque d'échec virologique, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.6, 5.1 et 5.2). Une autre alternative serait d'envisager un changement de traitement antirétroviral.

### Information importante concernant certains composants d'EDURANT

EDURANT contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Médicaments qui modifient l'exposition à la rilpivirine

La rilpivirine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP3A). Par conséquent, les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A peuvent affecter la clairance de la rilpivirine (voir rubrique 5.2). Il a été observé que la co-administration de la rilpivirine et de médicaments inducteurs du CYP3A entraînait une diminution des concentrations plasmatiques de la rilpivirine, et pouvait réduire l'effet thérapeutique de la rilpivirine.

Il a été observé que la co-administration de la rilpivirine et de médicaments qui inhibent le CYP3A entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine.

La co-administration de la rilpivirine et de médicaments qui augmentent le pH gastrique peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine qui peut potentiellement réduire l'effet thérapeutique d'EDURANT.

Médicaments sur lesquels l'utilisation de la rilpivirine a un effet

La rilpivirine, administrée à la posologie de 25 mg une fois par jour, ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition aux médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome (CYP).

La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P *in vitro* (CI<sub>50</sub> de 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la digoxine. Cependant, il ne peut être exclu que la rilpivirine puisse augmenter l'exposition à d'autres médicaments transportés par la glycoprotéine P qui sont plus sensibles à l'inhibition par la P-gp dans l'intestin, tels que le dabigatran éxetilate.

La rilpivirine inhibe *in vitro* le transporteur MATE-2K avec une CI<sub>50</sub> < 2.7 nM. Les conséquences cliniques de cette observation ne sont actuellement pas connues.

Les interactions étudiées et théoriques avec des médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux sont décrites dans le tableau 1.

*Tableau des interactions*

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Les interactions entre la rilpivirine et des médicaments co-administrés sont présentées dans le tableau 1 (une augmentation est indiquée par le symbole « ↑ », une diminution par « ↓ », une absence de changement par « ↔ », « NA » signifie non applicable, et « IC » intervalle de confiance).

<b>Tableau 1 : INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS</b>		
<b>Médicaments par classes thérapeutiques</b>	<b>Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
<i>INTI/IN(t)TI du VIH</i>		
Didanosine*# 400 mg une fois par jour	didanosine ASC ↑ 12% didanosine C <sub>min</sub> NA didanosine C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La didanosine doit être administrée au moins deux heures avant ou au moins quatre heures après la rilpivirine.
Ténofovir disoproxil*# 245 mg une fois par jour	ténofovir ASC ↑ 23% ténofovir C <sub>min</sub> ↑ 24% ténofovir C <sub>max</sub> ↑ 19% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres INTI (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine)	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>INNTI du VIH</i>		
INNTI (délavirdine, éfavirenz, étravirine, névirapine)	Non étudié.	Il n'est pas recommandé de co-administrer la rilpivirine avec d'autres INNTI.

<i>IP du VIH – co-administrés avec une faible dose de ritonavir</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg une fois par jour	darunavir ASC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↑ 130% rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 79%  (inhibition des enzymes du CYP3A)	L'utilisation concomitante de la rilpivirine avec des IP boostés par le ritonavir entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine, mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lopinavir/ritonavir (capsule molle) *# 400/100 mg deux fois par jour	lopinavir ASC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 11% lopinavir C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↑ 52% rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 74% rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 29%  (inhibition des enzymes du CYP3A)	
Autres IP boostés (atazanavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Non étudié.	
<i>IP du VIH – sans co-administration d'une faible dose de ritonavir</i>		
IP non boostés (atazanavir, fosamprénavir, indinavir, nelfinavir)	Non étudié. Une augmentation de l'exposition à la rilpivirine est attendue.  (inhibition des enzymes du CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Antagonistes du CCR5</i>		
Maraviroc	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de l'intégrase du VIH</i>		
Raltégravir*	raltégravir ASC ↑ 9% raltégravir C <sub>min</sub> ↑ 27% raltégravir C <sub>max</sub> ↑ 10% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>Autres antiviraux</b>		
Ribavirine	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Siméprévir*	siméprévir ASC ↔ siméprévir C <sub>min</sub> ↔ siméprévir C <sub>max</sub> ↑ 10% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 25% rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>AUTRES MÉDICAMENTS</b>		
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Non étudié. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec ces anticonvulsivants, car la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).

<b>ANTIFONGIQUES AZOLÉS</b>		
<p>Kétoconazole*# 400 mg une fois par jour</p>	<p>kétoconazole ASC ↓ 24% kétoconazole C<sub>min</sub> ↓ 66% kétoconazole C<sub>max</sub> ↔</p> <p>(induction du CYP3A due à la posologie élevée de la rilpivirine dans l'étude)</p> <p>rilpivirine ASC ↑ 49% rilpivirine C<sub>min</sub> ↑ 76% rilpivirine C<sub>max</sub> ↑ 30%</p> <p>(inhibition des enzymes du CYP3A)</p>	<p>A la posologie recommandée de 25 mg une fois par jour, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la rilpivirine est co-administrée avec le kétoconazole.</p>
<p>Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole</p>	<p>Non étudié. L'utilisation concomitante d'EDURANT avec des antifongiques azolés peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine.</p> <p>(inhibition des enzymes du CYP3A)</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p>
<b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>		
<p>Rifabutine* 300 mg une fois par jour†</p> <p>300 mg une fois par jour (+ 25 mg de rilpivirine une fois par jour)</p> <p>300 mg une fois par jour (+ 50 mg de rilpivirine une fois par jour)</p>	<p>rifabutine ASC ↔ rifabutine C<sub>min</sub> ↔ rifabutine C<sub>max</sub> ↔ 25-<i>O</i>-désacétyl-rifabutine ASC ↔ 25-<i>O</i>-désacétyl-rifabutine C<sub>min</sub> ↔ 25-<i>O</i>-désacétyl-rifabutine C<sub>max</sub> ↔</p> <p>rilpivirine ASC ↓ 42% rilpivirine C<sub>min</sub> ↓ 48% rilpivirine C<sub>max</sub> ↓ 31%</p> <p>rilpivirine ASC ↑ 16%* rilpivirine C<sub>min</sub> ↔* rilpivirine C<sub>max</sub> ↑ 43%*</p> <p>* comparativement à 25 mg de rilpivirine une fois par jour seule</p> <p>(induction des enzymes du CYP3A)</p>	<p>Pendant toute la durée de la co-administration de la rilpivirine avec la rifabutine, la dose de rilpivirine doit être augmentée de 25 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour. A la fin de la co-administration avec la rifabutine, la dose de rilpivirine doit être diminuée à 25 mg une fois par jour.</p>
<p>Rifampicine*# 600 mg une fois par jour</p>	<p>rifampicine ASC ↔ rifampicine C<sub>min</sub> NA rifampicine C<sub>max</sub> ↔ 25-désacétyl-rifampicine ASC ↓ 9% 25-désacétyl-rifampicine C<sub>min</sub> NA 25-désacétyl-rifampicine C<sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↓ 80% rilpivirine C<sub>min</sub> ↓ 89% rilpivirine C<sub>max</sub> ↓ 69%</p> <p>(induction des enzymes du CYP3A)</p>	<p>La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la rifampicine, car la co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).</p>
<p>Rifapentine</p>	<p>Non étudié. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.</p> <p>(induction des enzymes du CYP3A)</p>	<p>La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la rifapentine car la co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).</p>

<b>ANTIBIOTIQUES MACROLIDES</b>		
Clarithromycine Érythromycine	Non étudié. Une augmentation de l'exposition à la rilpivirine est attendue.  (inhibition des enzymes du CYP3A)	Lorsque cela est possible, d'autres alternatives, par exemple l'azithromycine, doivent être envisagées.
<b>GLUCOCORTICOÏDES</b>		
Dexaméthasone (par voie systémique, sauf lors d'une utilisation en dose unique)	Non étudié. Des diminutions dose-dépendantes des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la dexaméthasone par voie systémique (sauf en cas de prise unique) car la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3). D'autres alternatives doivent être envisagées, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>		
Oméprazole*# 20 mg une fois par jour	oméprazole ASC ↓ 14% oméprazole C <sub>min</sub> NA oméprazole C <sub>max</sub> ↓ 14% rilpivirine ASC ↓ 40% rilpivirine C <sub>min</sub> ↓ 33% rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 40%  (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec les inhibiteurs de la pompe à protons, car la co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
Lansoprazole Rabéprazole Pantoprazole Ésoméprazole	Non étudié. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique)	
<b>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H<sub>2</sub></b>		
Famotidine*# 40 mg en dose unique administrée 12 heures avant la rilpivirine	rilpivirine ASC ↓ 9% rilpivirine C <sub>min</sub> NA rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	L'association de la rilpivirine et des antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> doit être utilisée avec une prudence particulière. Seuls les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> pouvant être administrés en une prise par jour doivent être utilisés.  Un schéma posologique strict doit être suivi, avec prise d'antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> soit au moins 12 heures avant soit au moins 4 heures après la rilpivirine.
Famotidine*# 40 mg en dose unique administrée 2 heures avant la rilpivirine	rilpivirine ASC ↓ 76% rilpivirine C <sub>min</sub> NA rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 85%  (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique)	
Famotidine*# 40 mg en dose unique administrée 4 heures après la rilpivirine	rilpivirine ASC ↑ 13% rilpivirine C <sub>min</sub> NA rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 21%	
Cimétidine Nizatidine Ranitidine	Non étudié.  (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique)	



<b>ANTIACIDES</b>		
Antiacides (par exemple, hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)	Non étudié. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique)	L'association de la rilpivirine et des antiacides doit être utilisée avec une prudence particulière. Les antiacides doivent uniquement être administrés au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la rilpivirine.
<b>ANALGÉSIFIQUES OPIOIDES</b>		
Méthadone* 60-100 mg une fois par jour, dose individualisée	R(-) méthadone ASC ↓ 16% R(-) méthadone C <sub>min</sub> ↓ 22% R(-) méthadone C <sub>max</sub> ↓ 14% rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C <sub>min</sub> ↔* rilpivirine C <sub>max</sub> ↔* * sur la base de contrôles historiques	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'initiation d'un traitement associant la méthadone et la rilpivirine. Cependant, une surveillance clinique est recommandée car un traitement d'entretien par la méthadone peut nécessiter un ajustement posologique chez certains patients.
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Digoxine*	digoxine ASC ↔ digoxine C <sub>min</sub> NA digoxine C <sub>max</sub> ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>ANTICOAGULANTS</b>		
Dabigatran éxetilate	Non étudié. Un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran ne peut être exclu.  (inhibition de la P-gp intestinale)	L'association de la rilpivirine et du dabigatran éxetilate doit être utilisée avec précaution.
<b>ANTIDIABÉTIQUES</b>		
Metformine* 850 mg en dose unique	metformine ASC ↔ metformine C <sub>min</sub> NA metformine C <sub>max</sub> ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>PRODUITS A BASE DE PLANTES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non étudié. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec des produits contenant du millepertuis, car la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
<b>ANALGÉSIFIQUES</b>		
Paracétamol*# 500 mg en dose unique	paracétamol ASC ↔ paracétamol C <sub>min</sub> NA paracétamol C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 26% rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Éthinylœstradiol* 0,035 mg une fois par jour Noréthindrone* 1 mg une fois par jour	éthinyloestradiol ASC ↔ éthinyloestradiol C <sub>min</sub> ↔ éthinyloestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17% noréthindrone ASC ↔ noréthindrone C <sub>min</sub> ↔ noréthindrone C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C <sub>min</sub> ↔* rilpivirine C <sub>max</sub> ↔* * sur la base de contrôles historiques	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.



## Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible chez l'Homme sur l'effet de la rilpivirine sur la fécondité. Aucun effet cliniquement significatif sur la fécondité n'a été observé au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

EDURANT n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, une fatigue, des sensations vertigineuses et une somnolence ont été rapportées chez quelques patients prenant EDURANT et doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Pendant le programme de développement clinique (1 368 patients ayant participé aux études contrôlées de phase III TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE)), 55,7 % des sujets ont présenté au moins un effet indésirable (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 2\%$ ), d'intensité modérée ou plus, étaient la dépression (4,1%), les céphalées (3,5%), l'insomnie (3,5%), l'éruption cutanée (2,3%) et les douleurs abdominales (2,0%). Les effets indésirables graves les plus fréquents liés au traitement ont été rapportés chez 7 (1,0%) patients ayant reçu la rilpivirine. La durée médiane d'exposition était respectivement de 104,3 semaines pour le groupe de patients ayant reçu la rilpivirine et de 104,1 semaines pour le groupe de patients ayant reçu l'éfavirenz. La majorité des effets indésirables sont survenus durant les 48 premières semaines de traitement.

Les anomalies biologiques particulières (grade 3 ou grade 4) survenues après l'instauration du traitement, considérées comme des effets indésirables et rapportées chez les patients traités par EDURANT ont été : augmentation de l'amylase pancréatique (3,8%), augmentation des ASAT (2,3%), augmentation des ALAT (1,6%), augmentation du LDL cholestérol (à jeun, 1,5%), diminution du taux de globules blancs (1,2%), augmentation de la lipase (0,9%), augmentation de la bilirubine (0,7%), augmentation des triglycérides (à jeun, 0,6%), diminution de l'hémoglobine (0,1%), diminution du taux de plaquettes (0,1%) et augmentation du cholestérol total (à jeun, 0,1%).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients adultes traités par la rilpivirine sont récapitulés dans le tableau 2. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

<b>Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitements antirétroviraux traités par la rilpivirine (données compilées de l'analyse à 96 semaines des études de phase III ECHO et THRIVE) N = 686</b>		
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables (Rilpivirine + TO)</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	fréquent	diminution du taux des globules blancs diminution de l'hémoglobine diminution du taux de plaquettes
Affections du système immunitaire	peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	très fréquent	augmentation du cholestérol total (à jeun) augmentation du LDL- cholestérol (à jeun)

	fréquent	diminution de l'appétit augmentation des triglycérides (à jeun)
Affections psychiatriques	très fréquent	insomnie
	fréquent	rêves anormaux dépression troubles du sommeil humeur dépressive
Affections du système nerveux	très fréquent	céphalées sensations vertigineuses
	fréquent	somnolence
Affections gastro-intestinales	très fréquent	nausées augmentation de l'amylose pancréatique
	fréquent	douleur abdominale vomissements augmentation de la lipase gêne abdominale sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	très fréquent	augmentation des transaminases
	fréquent	augmentation de la bilirubine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquent	éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	fatigue

TO = traitement optimisé

N = nombre de sujets

#### *Anomalies biologiques*

L'analyse à 96 semaines des études de phase III ECHO et THRIVE a montré que, dans le bras de traitement par la rilpivirine, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales du cholestérol total (à jeun) a été de 5 mg/dl, du HDL-cholestérol (à jeun) de 4 mg/dl, du LDL-cholestérol (à jeun) de 1 mg/dl et des triglycérides (à jeun) de -7 mg/dl.

#### Description des effets indésirables particuliers

##### *Syndrome de restauration immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique (âgée de 12 ans à moins de 18 ans)

L'évaluation de la sécurité d'emploi est basée sur l'analyse à 48 semaines de l'étude de Phase II TMC278-C213, en ouvert et avec un seul bras, dans laquelle 36 patients adolescents infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral, pesant au moins 32 kg ont reçu la rilpivirine (25 mg une fois par jour), en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition chez les patients était de 63,5 semaines. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison des effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison à ceux observés chez les adultes.

La majorité des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus, supérieurs ou égaux à 10%) ont été : céphalées (19,4%), dépression (19,4%),

somnolence (13,9%), et nausées (11,1%). Aucune anomalie biologique des ASAT/ALAT de grades 3-4, ni d'effet indésirable de type élévation des transaminases de grades 3-4 n'a été rapporté.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié lors de l'analyse effectuée à la semaine 240 de l'essai TMC278-C213 chez l'adolescent.

La sécurité et l'efficacité de la rilpivirine chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Autres populations particulières

##### *Patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C*

Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C ayant reçu la rilpivirine, l'incidence de l'augmentation des enzymes hépatiques a été supérieure à celle observée chez les patients non co-infectés ayant reçu la rilpivirine. La même observation a également été faite chez les patients du groupe éfavirenz. L'exposition pharmacocinétique à la rilpivirine chez les patients co-infectés a été comparable à celle observée chez les patients non co-infectés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique pouvant être administré en cas de surdosage avec EDURANT. L'expérience d'un surdosage en rilpivirine chez l'Homme est limitée. Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure céphalées, nausées, sensations vertigineuses et/ou rêves anormaux. Le traitement d'un surdosage en rilpivirine comporte des mesures générales, telles qu'une surveillance des signes vitaux et de l'ECG (intervalle QT), ainsi que le contrôle de l'état clinique du patient. Une prise en charge complémentaire selon la situation clinique ou telle que recommandée par le centre anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. La rilpivirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une dialyse entraîne une élimination significative de la substance active.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AG05.

#### Mécanisme d'action

La rilpivirine est un INNTI de type diarylpyrimidine du VIH-1. L'activité de la rilpivirine est médiée par une inhibition non compétitive de la transcriptase inverse du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN-polymérase cellulaires humaines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ .

#### Activité antivirale *in vitro*

La rilpivirine est active contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans des modèles d'infection aiguë de lignée de lymphocytes T, avec une valeur médiane de la CE<sub>50</sub> pour le VIH-1/IIIB

de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Bien que la rilpivirine ait démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 2 510 et 10 830 nM (920 à 3 970 ng/ml), le traitement de l'infection par le VIH-2 par la rilpivirine n'est pas recommandé en l'absence de données cliniques.

La rilpivirine a également démontré une activité antivirale contre un nombre important d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (sous-types A, B, C, D, F, G, H) avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 0,07 et 1,01 nM (0,03 à 0,37 ng/ml) et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 2,88 et 8,45 nM (1,06 à 3,10 ng/ml).

### Résistance

#### *En culture cellulaire*

Des souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en cultures cellulaires à partir des virus VIH-1 de type sauvage de différentes origines et de différents sous-types, ainsi qu'à partir des virus VIH-1 résistants aux INNTI. Les mutations associées à une résistance les plus fréquemment observées qui se sont développées ont été : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.

Une résistance à la rilpivirine a été définie comme un facteur multiplicatif de la CE<sub>50</sub> (fold change ou FC) supérieur au seuil de sensibilité biologique de l'essai.

#### *Chez les sujets adultes naïfs de traitement*

Dans l'analyse de la résistance, une définition plus large de l'échec virologique a été utilisée, par rapport à celle utilisée dans l'analyse primaire de l'efficacité. Dans l'analyse compilée des données de résistance à 48 semaines, issues des études de phase III, les données de résistance à l'inclusion et au moment de l'échec étaient disponibles pour 62 (sur un total de 72) échecs virologiques du groupe rilpivirine. Dans cette analyse, les mutations associées à une résistance (RAMs) aux INNTI qui se sont développées dans au moins deux cas d'échec virologique à la rilpivirine ont été les suivantes : V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C. Dans ces études, la présence des mutations V90I et V189I à l'inclusion n'a pas affecté la réponse. La substitution E138K survient plus fréquemment lors du traitement par la rilpivirine, généralement associée à la substitution M184I. Dans l'analyse à 48 semaines, 31 des 62 échecs virologiques à la rilpivirine présentaient parallèlement des mutations associées à une résistance aux INNTI et aux INTI ; 17 parmi les 31 avaient l'association E138K et M184I. Les mutations les plus courantes ont été les mêmes dans les analyses à la semaine 48 et à la semaine 96.

Dans l'analyse compilée de la résistance à 96 semaines, les taux d'échec virologique observés pendant les 48 dernières semaines ont été plus faibles que pendant les 48 premières semaines. Dans l'analyse entre la semaine 48 et la semaine 96, 24 (3,5%) et 14 (2,1%) cas d'échecs virologiques supplémentaires ont été constatés, respectivement dans les bras rilpivirine et éfavirenz. Parmi ces échecs virologiques, 9 sur 24 et 4 sur 14 respectivement, sont survenus chez des patients ayant une charge virale à l'inclusion < 100 000 copies/ml.

#### *Chez les sujets adolescents naïfs de traitement*

Dans l'analyse de la résistance réalisée à la semaine 240 de l'essai TMC278-C213, des mutations associées à une résistance à la rilpivirine ont été observées chez 46,7 % (7/15) des sujets en échec virologique avec des données génotypiques après inclusion. Tous les sujets présentant des mutations associées à une résistance à la rilpivirine ont également développé avec le traitement au moins 1 mutation associée à une résistance aux INTI lors du dernier relevé de données génotypiques après inclusion.

En prenant en compte l'ensemble des données disponibles *in vitro* et *in vivo* chez les sujets naïfs de traitement, il est possible que les mutations suivantes, lorsqu'elles sont présentes à l'inclusion, diminuent l'activité de la rilpivirine : K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I et M230L. Ces mutations associées à

une résistance à la rilpivirine doivent guider l'utilisation d'EDURANT uniquement dans la population naïve de traitement. Ces mutations proviennent de données *in vivo* impliquant uniquement des sujets naïfs de traitement et ne peuvent, par conséquent, pas être prédictives de l'activité de la rilpivirine chez les sujets ayant présenté un échec virologique à un traitement antirétroviral.

Comme avec les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance doivent guider l'utilisation d'EDURANT.

### Résistance croisée

#### *Virus présentant des mutations de résistance aux INNTI*

Dans un groupe de 67 souches de laboratoire de VIH-1 recombinantes, présentant une mutation de résistance au niveau de la transcriptase inverse, à des positions associées à une résistance aux INNTI, y compris les plus fréquemment observées K103N et Y181C, la rilpivirine a démontré une activité antivirale contre 64 (96%) de ces souches. Les seules mutations de résistance associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine ont été les suivantes : K101P, Y181I et Y181V. La substitution K103N seule n'est pas responsable d'une diminution de la sensibilité à la rilpivirine, mais son association à la mutation L100I a réduit de 7 fois la sensibilité à la rilpivirine

#### *Isolats cliniques recombinants*

62% des 4 786 isolats cliniques de VIH-1 recombinants résistants à l'éfavirenz et/ou à la névirapine sont restés sensibles à la rilpivirine ( $FC \leq$  seuil biologique).

#### *Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement*

Dans l'analyse compilée de la résistance à la semaine 96 des études de phase III (ECHO et THRIVE), 42 des 86 patients avec un échec virologique à la rilpivirine ont présenté une résistance au traitement par rilpivirine (analyse génotypique). Chez ces patients, des résistances phénotypiques croisées à d'autres INNTI ont été relevées comme suit : étravirine 32/42, éfavirenz 30/42 et névirapine 16/42. Chez les patients avec une charge virale à l'inclusion  $\leq 100\ 000$  copies/ml, 9 des 27 patients avec un échec virologique à la rilpivirine ont présenté une résistance au traitement par rilpivirine (analyse génotypique), avec les fréquences de résistance phénotypique croisée suivantes : étravirine 4/9, éfavirenz 3/9 et névirapine 1/9.

### Effets sur l'électrocardiogramme

L'effet de la rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour sur l'intervalle QTcF a été évalué au cours d'une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo et par substance active (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 60 adultes sains, et comportant 13 mesures effectuées pendant 24 heures à l'état d'équilibre. EDURANT à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associé à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

Lorsque des posologies supra-thérapeutiques de 75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de rilpivirine ont été étudiées chez des adultes sains, les différences moyennes maximales appariées en fonction du temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo, après prise en compte des valeurs initiales, ont été respectivement de 10,7 (15,3) et 23,3 (28,4) ms. L'administration de la rilpivirine à la dose de 75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour a entraîné à l'état d'équilibre respectivement une  $C_{max}$  moyenne environ 2,6 fois et 6,7 fois plus élevée que la  $C_{max}$  moyenne observée à l'état d'équilibre avec la dose recommandée de 25 mg une fois par jour de rilpivirine.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement*

La démonstration de l'efficacité de la rilpivirine est basée sur les analyses des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par traitement actif, de phase III

TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE). Les schémas des études étaient identiques, à l'exception du traitement optimisé (TO). Dans l'analyse d'efficacité à 96 semaines, le taux de réponse virologique [charge virale indétectable confirmée (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml)] a été évalué chez des patients ayant reçu la rilpivirine à la dose de 25 mg une fois par jour en complément d'un TO versus des patients ayant reçu de l'éfavirenz 600 mg une fois par jour en complément d'un TO. L'efficacité de la rilpivirine observée dans chaque étude était similaire (hypothèse testée de non-infériorité) par rapport à l'éfavirenz.

Les patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitements antirétroviraux ont été inclus lorsqu'ils présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1  $\geq 5\ 000$  copies/ml et qu'ils étaient sensibles aux IN(t)TI et sans mutation associée à une résistance spécifique aux INNTI. Dans l'étude ECHO, le TO était constitué par un IN(t)TI fixe, le ténofovir disoproxil fumarate plus l'emtricitabine. Dans l'étude THRIVE, le TO comportait deux IN(t)TI sélectionnés par les investigateurs : le ténofovir disoproxil fumarate plus l'emtricitabine ou la zidovudine plus la lamivudine ou l'abacavir plus la lamivudine. Dans l'étude ECHO, la randomisation a été stratifiée par rapport à la charge virale à l'inclusion. Dans l'étude THRIVE, la randomisation a été stratifiée par rapport à la charge virale à l'inclusion et aux IN(t)TI du TO.

Cette analyse a inclus 690 patients dans l'étude ECHO et 678 patients dans l'étude THRIVE ayant atteint 96 semaines de traitement ou ayant arrêté prématurément.

Dans l'analyse compilée des études ECHO et THRIVE, les données démographiques des patients et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient équilibrées entre le groupe rilpivirine et le groupe éfavirenz. Le tableau 3 présente certaines caractéristiques de la maladie à l'inclusion des patients des groupes rilpivirine et éfavirenz.

<b>Tableau 3 : Caractéristiques de la maladie à l'inclusion des sujets adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral des études ECHO et THRIVE (analyse compilée)</b>		
	<b>Données compilées des études ECHO et THRIVE</b>	
	<b>Rilpivirine + TO N = 686</b>	<b>Efavirenz + TO N = 682</b>
<b>Caractéristiques liées à la maladie à l'inclusion</b>		
Taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (intervalle), log <sub>10</sub> copies/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Taux médian de CD4+ à l'inclusion (intervalle), $\times 10^6$ cellules/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Pourcentage de sujets co-infectés par les virus de l'hépatite B/C	7,3%	9,5%
Pourcentage de patients recevant les traitements optimisés suivants :		
ténofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine	80,2%	80,1%
zidovudine plus lamivudine	14,7%	15,1%
abacavir plus lamivudine	5,1%	4,8%

TO = traitement optimisé

Le tableau 4 ci-dessous présente les résultats de l'analyse d'efficacité à 48 semaines et à 96 semaines issus des données compilées des études ECHO et THRIVE chez les patients traités par la rilpivirine et chez les patients traités par l'éfavirenz. Le taux de réponse (charge virale indétectable < 50 copies/ml d'ARN du VIH-1 confirmée) à la semaine 96 était comparable entre le bras rilpivirine et le bras éfavirenz. L'incidence des échecs virologiques était plus importante dans le bras rilpivirine que dans le bras éfavirenz à la semaine 96 ; cependant, la majorité des échecs virologiques sont survenus dans les 48 premières semaines de traitement. Des arrêts de traitement, consécutifs à des événements indésirables, ont été plus nombreux dans le bras éfavirenz que dans le bras rilpivirine à la semaine 96. La majorité de ces arrêts de traitement sont survenus dans les 48 premières semaines de traitement.



<b>Tableau 4 : Résultats virologiques chez les sujets adultes dans les études ECHO et THRIVE (Données compilées des analyses à la semaine 48 (principale) et à la semaine 96 ; ITT-TLOVR*)</b>						
	<b>Résultats de l'analyse à 48 semaines</b>			<b>Résultats de l'analyse à 96 semaines</b>		
	<b>Rilpivirine + TO N=686</b>	<b>Efavirenz + TO N=682</b>	<b>Différence observée (IC à 95%) ±</b>	<b>Rilpivirine + TO N=686</b>	<b>Efavirenz + TO N=682</b>	<b>Différence observée (IC à 95%) ±</b>
Réponse (confirmée ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) <sup>§#</sup>	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Non-réponse						
Échec virologique <sup>†</sup>						
Total	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Décès	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Arrêt pour événement indésirable (EI)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Arrêt pour une raison autre qu'un EI <sup>¶</sup>	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
<b>Réponse par sous-catégorie</b>						
<b>En fonction de l'INTI du traitement optimisé</b>						
Ténofovir/emtricitabine	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
Zidovudine/lamivudine	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Abacavir/lamivudine	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
<b>En fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/ml)</b>						
≤ 100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
<b>En fonction du taux de CD4 à l'inclusion (x 10<sup>6</sup> cellules/l)</b>						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; 0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

TO=traitement optimisé ; IC= intervalle de confiance ; N = Nombre de sujets par groupe de traitement.  
 ND=non déterminé

- \* Intention de traiter, délai de perte de la réponse virologique.
- ± Basé sur une approximation normale.
- § Sujets ayant atteint une réponse virologique (deux charges virales consécutives < 50 copies/ml) et l'ayant maintenue jusqu'à la semaine 48/96.
- # Différence prédite des taux de réponse (IC à 95%) pour l'analyse à 48 semaines : 1,6% (-2,2%; 5,3%) et pour l'analyse à 96 semaines : -0,4% (-4,6%; 3,8%) ; valeurs de p < 0,0001 (non-infériorité à une marge de 12%) pour les 2 analyses avec un modèle de régression logistique, comprenant les facteurs de stratification et le type d'étude.
- † L'échec virologique dans l'analyse d'efficacité compilée comprend les sujets avec rebond (charge virale confirmée ≥ 50 copies/ml après avoir été répondeurs) ou ceux n'ayant jamais répondu (pas de charge virale confirmée < 50 copies/ml, traitement en cours ou arrêté en raison du manque ou de la perte d'efficacité).
- ‡ Par exemple, perte de suivi, non-observance, retrait du consentement.

Dans l'analyse compilée des études ECHO et THRIVE à 96 semaines, la variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de CD4+ a été de  $+228 \times 10^6$  cellules/l dans le groupe rilpivirine et de  $+219 \times 10^6$  cellules/l dans le groupe éfavirenz [différence estimée entre les traitements (IC à 95%) : 11,3(-6,8; 29,4)].

A partir de l'analyse compilée de la résistance à 96 semaines, les résultats des tests de résistance chez les patients en échec virologique selon la définition du protocole et pour lesquels des génotypes sont disponibles à l'inclusion et au moment de l'échec sont décrits dans le tableau 5.

<b>Table 5 : Résultats des tests de résistance en fonction du traitement INTI optimisé utilisé (données compilées des études ECHO et THRIVE de l'analyse de la résistance à 96 semaines)</b>				
	ténofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Tous*
<b>Traitement par rilpivirine</b>				
Résistance <sup>#</sup> à emtricitabine/lamivudine % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Résistance à rilpivirine % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<b>Traitement par éfavirenz</b>				
Résistance à emtricitabine/lamivudine % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Résistance à éfavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

\* Le nombre de patients en échec virologique et avec des génotypes à l'inclusion et au moment de l'échec était de 71, 11, et 4 pour la rilpivirine et 30, 10 et 2 pour l'éfavirenz, associés respectivement à : ténofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine et abacavir/lamivudine.

# Une résistance était définie comme l'émergence d'une mutation associée à une résistance lors d'un échec.

Chez ces patients en échec de rilpivirine et qui ont développé une résistance à la rilpivirine, une résistance croisée aux autres INNTI enregistrés (étravirine, éfavirenz, névirapine) a généralement été observée.

L'étude TMC278-C204 était une étude randomisée, contrôlée par traitement actif, de phase IIb, menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral et composée de 2 parties : une partie initiale de recherche de dose en aveugle partiel [doses (rilpivirine) en aveugle] jusqu'à 96 semaines, suivie d'une partie en ouvert à long terme. Dans la partie de l'étude en ouvert, les patients initialement randomisés selon l'un des trois schémas posologiques de rilpivirine ont tous été traités par la rilpivirine à la dose de 25 mg une fois par jour en complément d'un TO, lorsque la dose pour les études de phase III a été sélectionnée. Les patients du bras contrôle ont reçu une dose de 600 mg d'éfavirenz une fois par jour en complément d'un TO au cours des deux parties de l'étude. Le

TO comportait 2 IN(t)TI sélectionnés par l'investigateur : zidovudine plus lamivudine ou ténofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine.

L'étude TMC278-C204 a inclus 368 patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement présentant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique  $\geq 5\ 000$  copies/ml, ayant précédemment reçu  $\leq 2$  semaines de traitement par un IN(t)TI ou un inhibiteur de protéase, n'ayant jamais reçu un INNTI auparavant, présentant une sensibilité aux IN(t)TI et ne présentant pas de mutation associée à une résistance spécifique aux INNTI.

À 96 semaines, la proportion de patients avec un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/ml traités par la rilpivirine à la dose de 25 mg (N = 93) par rapport aux patients traités par l'éfavirenz (N = 89) a été respectivement de 76% et de 71%. L'augmentation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion a été de  $146 \times 10^6$  cellules/l chez les patients traités par la rilpivirine à la dose de 25 mg, et de  $160 \times 10^6$  cellules/l chez les patients traités par l'éfavirenz.

Parmi les patients répondeurs à la semaine 96, 74% des patients ayant reçu la rilpivirine ont conservé une charge virale indétectable (taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/ml) à la semaine 240 comparativement à 81% des patients ayant reçu éfavirenz. Aucun problème lié à la sécurité d'emploi n'a été identifié lors des analyses effectuées à 240 semaines.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de la rilpivirine 25 mg une fois par jour, en association avec un traitement optimisé (TO) sélectionné par l'investigateur contenant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), ont été évalués dans une étude de Phase II TMC278-C213, avec un seul bras et en ouvert chez des sujets adolescents infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral, pesant au moins 32 kg. Cette analyse a inclus 36 patients qui ont terminé l'étude après au moins 48 semaines de traitement ou ont arrêté plus tôt.

Les 36 sujets avaient un âge médian de 14,5 ans (intervalle : 12 à 17 ans), et 55,6% étaient des femmes, 88,9% étaient noirs et 11,1% étaient asiatiques. Le taux médian initial d'ARN du VIH-1 était de  $4,8 \log_{10}$  copies par ml et le taux médian initial de cellules CD4+ était de  $414 \times 10^6$  cellules/l (intervalle :  $25$  à  $983 \times 10^6$  cellules/l).

Le tableau 6 résume les résultats virologiques à la semaine 48 et à la semaine 240 de l'essai TMC278-C213. Six sujets ont arrêté en raison d'un échec virologique jusqu'à la semaine 48 et trois sujets ont arrêté après la semaine 48. Un sujet a arrêté en raison d'un événement indésirable à la semaine 48, et aucun autre sujet n'a arrêté en raison d'événements indésirables lors de l'analyse de la semaine 240.

<b>Tableau 6 : Résultats virologiques chez les sujets adolescents dans l'essai TMC278-C213 – analyse à la semaine 48 et à la semaine 240 ; ITT-TLOVR*</b>		
	<b>Semaine 48 N = 36</b>	<b>Semaine 240 N = 32</b>
Réponse (confirmée $< 50$ copies d'ARN du VIH-1 /ml) <sup>§</sup>	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100 000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100 000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Non réponse		
Échec virologique <sup>±</sup>		
Global	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100 000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)

> 100 000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Augmentation du nombre de cellules CD4+ (moyenne)	201,2 x 10 <sup>6</sup> cellules/l	113,6 x 10 <sup>6</sup> cellules/l

N = nombre de sujets par groupe de traitement.

\* Délai de perte de la réponse virologique en intention de traiter

§ Les sujets ont obtenu une réponse virologique (deux charges virales consécutives < 50 copies/ml) et l'ont maintenue jusqu'à la semaine 48 et à la semaine 240.

± Échec virologique dans l'analyse d'efficacité : comprend les sujets ayant eu un rebond (charge virale confirmée ≥ 50 copies/ml après avoir été répondeurs) ou ceux n'ayant jamais répondu (pas de charge virale confirmée < 50 copies/ml, traitement en cours ou arrêté en raison du manque ou de la perte d'efficacité).

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la rilpivirine dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### Grossesse

La rilpivirine en association avec un traitement optimisé a été évaluée au cours d'un essai clinique chez 19 femmes enceintes au cours des deuxième ou troisième trimestres, et en période post-partum. Les données de pharmacocinétique ont démontré que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral était approximativement 30% plus faible au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum (6-12 semaines). La réponse virologique était généralement préservée au cours de l'étude : sur les 12 sujets ayant terminé l'étude, 10 sujets étaient indétectables à la fin de l'étude ; chez les 2 autres sujets, une augmentation de la charge virale a été observée uniquement en période post-partum, en raison d'une observance suspectée sous-optimale pour au moins 1 sujet. Aucune transmission mère-enfant n'est survenue chez les 10 nouveaux-nés dont les mères ont terminé l'étude et pour lesquels le statut VIH était connu. La rilpivirine a été bien tolérée au cours de la grossesse et en période post-partum. Il n'y a eu aucune nouvelle donnée de sécurité par rapport au profil de sécurité connu de la rilpivirine chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine ont été évaluées chez des sujets adultes sains et chez des patients âgés de 12 ans ou plus infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. L'exposition à la rilpivirine a généralement été plus faible chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les sujets sains.

### Absorption

Après une administration orale, la concentration plasmatique maximale de rilpivirine est généralement atteinte dans un délai de 4 à 5 heures. La biodisponibilité absolue d'EDURANT n'est pas connue.

### Effet des aliments sur l'absorption

L'exposition à la rilpivirine a été inférieure d'environ 40% lorsque EDURANT a été administré à jeun par rapport à une prise au cours d'un repas calorique normal (533 kcal) ou d'un repas hautement calorique (928 kcal) et riche en graisses. Lorsque EDURANT a été administré avec uniquement une boisson énergétique riche en protéines, les expositions ont été inférieures de 50% à celles observées avec une prise au cours d'un repas. EDURANT **doit être pris avec un repas** pour obtenir une absorption optimale. La prise d'EDURANT à jeun ou uniquement avec une boisson énergétique peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de la rilpivirine, pouvant potentiellement réduire l'effet thérapeutique d'EDURANT (voir rubrique 4.2).

### Distribution

La liaison de la rilpivirine aux protéines plasmatiques *in vitro*, principalement à l'albumine, est d'environ 99,7%. La distribution de la rilpivirine dans les compartiments autres que le plasma (par exemple, liquide céphalo-rachidien, sécrétions du système génital) n'a pas été évaluée chez l'Homme.

### Biotransformation

Des expérimentations *in vitro* indiquent que la rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par le système du cytochrome P450 (CYP3A).

### Élimination

La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration orale d'une dose unique de <sup>14</sup>C-rilpivirine, 85% et 6,1%, en moyenne, de la radioactivité ont été respectivement retrouvés dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée a représenté en moyenne 25% de la dose administrée. Seules des traces de rilpivirine sous forme inchangée (< 1% de la dose) ont été détectées dans l'urine.

### Informations supplémentaires sur les populations particulières

#### *Population pédiatrique (âgée de moins de 18 ans)*

Les données pharmacocinétique de la rilpivirine chez les sujets adolescents infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral recevant EDURANT 25 mg une fois par jour étaient comparables à celles des adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement recevant EDURANT 25 mg une fois par jour. Dans la population pédiatrique de l'étude TMC278-C213 (33 à 93 kg), la masse corporelle n'avait aucun impact sur la pharmacocinétique de la rilpivirine, comme cela avait été observé chez les adultes.

Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients âgés de moins de 12 ans sont en cours d'étude. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour recommander une posologie chez les patients âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 4.2).

#### *Personnes âgées*

L'analyse pharmacocinétique de population effectuée chez des patients infectés par le VIH a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine n'étaient pas différentes selon les tranches d'âge (18 à 78 ans) évaluées, qui comprenaient seulement 3 sujets âgés de 65 ans ou plus. Aucun ajustement posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients âgés. EDURANT doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubrique 4.2).

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement significative dans les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine n'a été observée entre les hommes et les femmes.

#### *Origine ethnique*

L'analyse pharmacocinétique de population de la rilpivirine chez les patients infectés par le VIH a indiqué que l'origine ethnique n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à la rilpivirine.

#### *Insuffisance hépatique*

La rilpivirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Dans une étude comparant 8 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) à 8 patients contrôles appariés, et 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) à 8 patients contrôles appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine a été supérieure de 47% chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, et supérieure de 5% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Cependant, une augmentation significative de l'exposition à la

rilpivirine non liée, pharmacologiquement active, chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ne peut être exclue.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, aucun ajustement posologique n'est proposé mais la prudence est recommandée. EDURANT n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, EDURANT n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

*Co-infection par les virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C*

L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à la rilpivirine.

*Insuffisance rénale*

Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'élimination rénale de la rilpivirine est négligeable. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale, EDURANT doit être utilisé avec précaution, car les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées à la suite d'une altération de l'absorption, de la distribution et/ou du métabolisme secondaire au dysfonctionnement rénal. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, l'association d'EDURANT à un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. La rilpivirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable que le médicament soit éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir rubrique 4.2).

*Grossesse et période post-partum*

L'exposition à la rilpivirine totale après la prise de 25 mg de rilpivirine une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral a été plus faible au cours de la grossesse (similaire pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres) en comparaison à la période post-partum (voir tableau 7). La diminution des paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine non liée (c'est-à-dire active) au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum a été moins prononcée que celle de la rilpivirine totale.

Chez les femmes ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> pour la rilpivirine totale ont été, respectivement, 21%, 29% et 35% plus faibles en comparaison à la période post-partum ; au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> ont été, respectivement, 20%, 31% et 42% plus faibles en comparaison à la période post-partum.

<b>Tableau 7: Résultats pharmacocinétiques de la rilpivirine totale après administration de rilpivirine 25 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et en période post-partum</b>			
<b>Paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine totale (moyenne ± ET, t<sub>max</sub>: médiane [écart])</b>	<b>Période post-partum (6-12 semaines) (n=11)</b>	<b>2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (n=15)</b>	<b>3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (n=13)</b>
C <sub>min</sub> , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C <sub>max</sub> , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t <sub>max</sub> , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
ASC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité à dose répétée

Une toxicité hépatique associée à l'induction des enzymes hépatiques a été observée chez les rongeurs. Chez le chien, des effets de type cholestase ont été notés.

#### Étude de toxicité de reproduction

Les études chez l'animal n'ont montré aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale significative ni d'effet sur la fonction de reproduction. Aucun pouvoir tératogène n'a été observé avec la rilpivirine chez le rat et le lapin. Les expositions embryofœtales pour lesquelles aucun effet toxique n'est observé chez le rat et le lapin ont été respectivement 15 et 70 fois supérieures à l'exposition chez l'Homme à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour.

#### Carcinogénèse et mutagénèse

Le risque carcinogène de la rilpivirine a été évalué chez la souris et le rat par gavage oral sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Aux doses les plus faibles testées dans les études de carcinogénicité, les expositions systémiques (basées sur l'ASC) à la rilpivirine ont été 21 fois (souris) et 3 fois (rats) supérieures à celles observées chez l'Homme à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Chez le rat, aucune néoplasie liée au médicament n'a été observée. Chez la souris, des néoplasmes hépatocellulaires ont été observés en présence de rilpivirine à la fois chez les mâles et les femelles. Les résultats hépatocellulaires observés chez la souris pourraient être spécifiques des rongeurs.

Le test de mutation inverse d'Ames *in vitro* en l'absence et en présence d'un système d'activation métabolique, et l'essai de clastogénicité sur lymphome de souris *in vitro* menés avec la rilpivirine ont donné un résultat négatif. La rilpivirine n'a pas induit d'aberration chromosomique dans le test du micronucleus *in vivo* chez la souris.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté  
Croscarmellose sodique  
Povidone K30  
Polysorbate 20  
Cellulose microcristalline silicifiée  
Stéarate de magnésium

#### Enrobage du comprimé

Lactose monohydraté  
Hypromellose 2910 6 mPa.s  
Dioxyde de titane E171  
Macrogol 3000  
Triacétine

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) de 75 ml avec une fermeture résistant à l'épreuve des enfants en polypropylène (PP) et un opercule scellé par induction. Chaque boîte contient un flacon de 30 comprimés.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

## **8. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/736/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28 novembre 2011

Date du dernier renouvellement : 22 juillet 2016

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

12 décembre 2019.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



**CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

**PRIX ET REMBOURSEMENT**

Agréé Coll. Remboursé Séc. Soc. à 100 % dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs et avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml.

Non remboursé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.

CODE CIP/UCD	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION	TAUX DE REMBOURSEMENT	PPTC	CTJ
3400921947298	Comprimés pelliculés 25 mg Boîte de 30	Sec. Soc./Coll./ Rétrocession	100%	226,23 €	7,54 €

# Janssen

Information médicale, Pharmacovigilance, Réclamations qualité,  
 Informations logistiques et commerciales, Approvisionnements d'urgence

**0 800 25 50 75** Service & appel gratuits

Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 1 55 00 40 03  
 Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

E-mail : [medisource@its.jnj.com](mailto:medisource@its.jnj.com)

*Janssen-Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre consentement. Pour l'exercer, vous pouvez vous adresser au service Information et Documentation Médicales de Janssen-Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9.*

*JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiée au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.*

*JANSSEN-CILAG s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de sa Visite Médicale et met à votre disposition un numéro d'appel pour recueillir vos remarques/suggestions : Service client Janssen® / N° vert 0 800 25 50 75.*

*Ces remarques/suggestions seront recueillies dans un fichier déclaré à la CNIL ; en application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez*

*d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.*