RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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 adultes et pédiatriques pesant au moins 25 kg, sans mutations connues de résistance aux traitements de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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 chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 25 kg est d'un comprimé à 25 mg pris une fois par jour. EDURANT **doit être pris avec un repas** (voir rubrique 5.2).

Comprimés dispersibles
EDURANT est également disponible en comprimés dispersibles de 2,5 mg pour les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 14 kg et moins de 25 kg. La posologie recommandée d'EDURANT chez ces patients pédiatriques est basée sur le poids corporel. Une différence de biodisponibilité ayant été observée entre 1 comprimé pelliculé de 25 mg et 10 comprimés dispersibles de 2,5 mg, ces comprimés ne sont pas interchangeables.

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 2 ans ou pesant moins de 14 kg n'ont pas 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

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 3 TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE) 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 patients adolescents et pédiatriques dans l'essai TMC278-C213 étaient en général concordants avec ces données. Aucun échec virologique n'a été observé dans l'étude TMC278HTX2002 (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations).

Seuls les patients 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 3, 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 une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) 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 recommandée, 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_{50} 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 étexilate.

La rilpivirine inhibe *in vitro* le transporteur MATE-2K avec une CI_{50} < 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).

Tableau 1 : INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Médicaments par classes thérapeutiques	**Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant la co-administration**
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
INTI/IN(t)TI du VIH		
Didanosine*# 400 mg une fois par jour	didanosine ASC ↑ 12% didanosine C_{min} NA didanosine C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	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_{min} ↑ 24% ténofovir C_{max} ↑ 19% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	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.
INNTI du VIH		
INNTI (délavirdine, éfavirenz, étravirine, névirapine)	Non étudié.	Il n'est pas recommandé de co-administrer la rilpivirine avec d'autres INNTI.
IP du VIH – co-administrés avec une faible dose de ritonavir		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg une fois par jour	darunavir ASC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↑ 130% rilpivirine C_{min} ↑ 178% rilpivirine C_{max} ↑ 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_{min} ↓ 11% lopinavir C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↑ 52% rilpivirine C_{min} ↑ 74% rilpivirine C_{max} ↑ 29% (inhibition des enzymes du CYP3A)	

Autres IP boostés (atazanavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Non étudié.	
IP du VIH – sans co-administration d'une faible dose de ritonavir		
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.
Antagonistes du CCR5		
Maraviroc	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs de l'intégrase du VIH		
Raltégravir*	raltégravir ASC ↑ 9% raltégravir C_{min} ↑ 27% raltégravir C_{max} ↑ 10% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres antiviraux		
Ribavirine	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Siméprévir*	siméprévir ASC ↔ siméprévir C_{min} ↔ siméprévir C_{max} ↑ 10% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↑ 25% rilpivirine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
AUTRES MÉDICAMENTS		
ANTICONVULSIVANTS		
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).
ANTIFONGIQUES AZOLÉS		
Kétoconazole*[#] 400 mg une fois par jour	kétoconazole ASC ↓ 24% kétoconazole C_{min} ↓ 66% kétoconazole C_{max} ↔ (induction du CYP3A due à la posologie élevée de la rilpivirine dans l'étude) rilpivirine ASC ↑ 49% rilpivirine C_{min} ↑ 76% rilpivirine C_{max} ↑ 30% (inhibition des enzymes du CYP3A)	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.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Non étudié. L'utilisation concomitante d'EDURANT avec des antifongiques azolés peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine. (inhibition des enzymes du CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifabutine* 300 mg une fois par jour†	rifabutine ASC ↔ rifabutine C_{min} ↔ rifabutine C_{max} ↔ 25-*O*-désacétyl-rifabutine ASC ↔ 25-*O*-désacétyl-rifabutine C_{min} ↔ 25-*O*-désacétyl-rifabutine C_{max} ↔	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.
300 mg une fois par jour (+ 25 mg de rilpivirine une fois par jour)	rilpivirine ASC ↓ 42% rilpivirine C_{min} ↓ 48% rilpivirine C_{max} ↓ 31%	
300 mg une fois par jour (+ 50 mg de rilpivirine une fois par jour)	rilpivirine ASC ↑ 16%* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↑ 43%* * comparativement à 25 mg de rilpivirine une fois par jour seule (induction des enzymes du CYP3A)	
Rifampicine*# 600 mg une fois par jour	rifampicine ASC ↔ rifampicine C_{min} NA rifampicine C_{max} ↔ 25-désacétyl-rifampicine ASC ↓ 9% 25-désacétyl-rifampicine C_{min} NA 25-désacétyl-rifampicine C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↓ 80% rilpivirine C_{min} ↓ 89% rilpivirine C_{max} ↓ 69% (induction des enzymes du CYP3A)	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).
Rifapentine	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 la rifapentine car la co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
ANTIBIOTIQUES MACROLIDES		
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.
GLUCOCORTICOÏDES		
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.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Oméprazole*# 20 mg une fois par jour	oméprazole ASC ↓ 14% oméprazole C_{min} NA oméprazole C_{max} ↓ 14% rilpivirine ASC ↓ 40% rilpivirine C_{min} ↓ 33% rilpivirine C_{max} ↓ 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)	
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H_2		
Famotidine*# 40 mg en dose unique administrée 12 heures avant la rilpivirine	rilpivirine ASC ↓ 9% rilpivirine C_{min} NA rilpivirine C_{max} ↔	L'association de la rilpivirine et des antagonistes des récepteurs H_2 doit être utilisée avec une prudence particulière. Seuls les antagonistes des récepteurs H_2 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_2 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_{min} NA rilpivirine C_{max} ↓ 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_{min} NA rilpivirine C_{max} ↑ 21%	
Cimétidine Nizatidine Ranitidine	Non étudié. (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique)	
ANTIACIDES		
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.
ANALGÉSIQUES OPIOIDES		
Méthadone* 60-100 mg une fois par jour, dose individualisée	R(-) méthadone ASC ↓ 16% R(-) méthadone C_{min} ↓ 22% R(-) méthadone C_{max} ↓ 14% rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↔* * 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.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine*	digoxine ASC ↔ digoxine C_{min} NA digoxine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étexilate	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 étexilate doit être utilisée avec précaution.
ANTIDIABETIQUES		
Metformine* 850 mg en dose unique	metformine ASC ↔ metformine C_{min} NA metformine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

PRODUITS A BASE DE PLANTES		
Millepertuis *(Hypericum perforatum)*	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).
ANALGÉSIQUES		
Paracétamol*# 500 mg en dose unique	paracétamol ASC ↔ paracétamol C_{min} NA paracétamol C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↑ 26% rilpivirine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinylœstradiol* 0,035 mg une fois par jour Noréthindrone* 1 mg une fois par jour	éthinylœstradiol ASC ↔ éthinylœstradiol C_{min} ↔ éthinylœstradiol C_{max} ↑ 17% noréthindrone ASC ↔ noréthindrone C_{min} ↔ noréthindrone C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↔* * sur la base de contrôles historiques	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE		
Atorvastatine*# 40 mg une fois par jour	atorvastatine ASC ↔ atorvastatine C_{min} ↓ 15% atorvastatine C_{max} ↑ 35% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↓ 9%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildénafil*# 50 mg en dose unique	sildénafil ASC ↔ sildénafil C_{min} NA sildénafil C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Vardénafil Tadalafil	Non étudié.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

* L'interaction entre la rilpivirine et le médicament a été évaluée au cours d'une étude clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses présentées dans ce tableau sont celles attendues/prédites.

\# Cette étude d'interactions a été effectuée à une posologie supérieure à la dose recommandée pour la rilpivirine afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose recommandée de la rilpivirine de 25 mg une fois par jour.

† Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose de rilpivirine plus élevée que la dose recommandée.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

L'information disponible sur le risque d'interactions pharmacodynamiques entre la rilpivirine et les médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc de l'ECG est limitée. Dans une étude menée chez des sujets sains, des doses supra-thérapeutiques de rilpivirine (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) ont entraîné un allongement de l'intervalle QTc de l'ECG (voir rubrique 5.1). EDURANT doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est co-administré avec un médicament présentant un risque connu de torsades de pointes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique de la rilpivirine pour le fœtus ou le nouveau-né (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Des niveaux d'exposition plus faibles à la rilpivirine ont été observés au cours de la grossesse, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La prescription de la rilpivirine peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas si la rilpivirine est excrétée dans le lait maternel. La rilpivirine est excrétée dans le lait chez la ratte. En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter si elles reçoivent la rilpivirine.

Afin d'éviter la transmission du VIH au nourrisson, il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter.

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 3 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 (≥ 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

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 3 ECHO et THRIVE) N = 686

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables (Rilpivirine + TO)**
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'amylase pancréatique
	Fréquent	douleur abdominale vomissements augmentation de la lipase gêne abdominale sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	très fréquent	augmentation des transaminsases
	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 3 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)

Cohorte 1 de TMC278-C213
L'évaluation de la sécurité d'emploi est basée sur l'analyse à 48 semaines de la cohorte 1 de l'étude de phase 2 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 rapportés dans la cohorte 1 de l'étude TMC278-C213 (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 la cohorte 1 de l'essai TMC278-C213 chez l'adolescent.

Population pédiatrique (sujets âgés de 2 ans à moins de 12 ans)

Cohorte 2 de TMC278-C213
La cohorte 2 de l'étude de phase 2 TMC278-C213, en ouvert et avec un seul bras, a été conçue pour évaluer la sécurité de doses de rilpivirine ajustées en fonction du poids de 12,5, 15 et 25 mg une fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral (âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 17 kg) (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition des patients dans l'analyse de la semaine 48 (y compris l'extension après la semaine 48) était de 69,5 semaines (intervalle de 35 à 218).

Tous les effets indésirables étaient légers ou modérés. Les effets indésirables signalés chez au moins 2 participants, quelle que soit leur sévérité, ont été : diminution de l'appétit (3/18, 16,7 %), vomissements (2/18, 11,1 %), augmentation de l'ALAT (2/18, 11,1 %), augmentation de l'ASAT (2/18, 11,1 %) et éruptions cutanées (2/18, 11,1 %). Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison à ceux observés chez les adultes.

TMC278HTX2002
L'étude de phase 2 TMC278HTX2002, en ouvert et à un seul bras, a été conçue pour évaluer la sécurité de doses de rilpivirine ajustées en fonction du poids de 12,5, 15 et 25 mg une fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 (âgés de 2 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 10 kg) ayant obtenu une suppression virologique (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition des patients ayant participé à l'analyse de la semaine 48 était de 48,4 semaines (intervalle de 47 à 52).

Tous les effets indésirables étaient légers ou modérés. Les effets indésirables signalés chez au moins 2 participants, quelle que soit leur sévérité, ont été : vomissements (4/26, 15,4 %), douleurs abdominales (3/26, 11,5 %), nausées (2/26, 7,7 %), augmentation de l'ALAT (3/26, 11,5 %),

augmentation de l'ASAT (2/26, 7,7 %) et diminution de l'appétit (2/26, 7,7 %). Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié par rapport à ceux observés chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de la rilpivirine chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 14 kg n'ont pas été établies.

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 :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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-polymérases cellulaires humaines α, β et γ.

Activité antivirale *in vitro*

La rilpivirine est active contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans des modèles d'infection aigüe de lignée de lymphocytes T, avec une valeur médiane de la CE_{50} 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_{50} 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_{50} 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_{50} 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_{50} (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 3, 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 pédiatriques naïfs de traitement âgés de 12 ans à 18 ans
Dans l'analyse de la résistance réalisée à la semaine 240 de la cohorte 1 de 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.

Chez les sujets pédiatriques naïfs de traitement âgés de 6 ans à moins de 12 ans
Dans l'analyse finale de la résistance de la cohorte 2 de TMC278-C213, des mutations associées à une résistance (RAM) à la rilpivirine ont été observées chez 83,3 % (5/6) des sujets avec des données génotypiques après inclusion ; parmi ceux-ci, 2/6 sont apparus au cours des 48 premières semaines et 4 sujets présentant des RAMs à la rilpivirine présentaient également au moins 1 RAM aux INTI apparue sous traitement lors du dernier relevé de données génotypiques après inclusion.

Chez les sujets pédiatriques virologiquement supprimés âgés de 2 ans à moins de 12 ans
Dans l'étude TMC278HTX2002, aucun sujet n'a connu d'échec virologique et aucune résistance apparue sous traitement n'a été observée.

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 ≤ 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 3 (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 ≤ 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

Population adulte

Sujets adultes 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 3 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 ≥ 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.

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)

	Données compilées des études ECHO et THRIVE	
	Rilpivirine + TO N = 686	**Efavirenz + TO N = 682**
Caractéristiques liées à la maladie à l'inclusion		
Taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (intervalle), log_{10} copies/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Taux médian de CD4+ à l'inclusion (intervalle), × 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 évènements 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.

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[*])

	Résultats de l'analyse à 48 semaines			**Résultats de l'analyse à 96 semaines**		
	Rilpivirine + TO N=686	**Efavirenz + TO N=682**	**Différence observée (IC à 95%)[±]**	**Rilpivirine + TO N=686**	**Efavirenz + TO N=682**	**Différence observée (IC à 95%)[±]**
Réponse (confirmée ARN du VIH-1< 50 copies/ml)[§#]	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[†]						
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[¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Réponse par sous-catégorie						
En fonction de l'INTI du traitement optimisé						
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)
En fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/ml)						
≤ 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)
En fonction du taux de CD4 à l'inclusion (x 10^6 cellules/l)						
< 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 × 10^6 cellules/l dans le groupe rilpivirine et de +219 × 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.

Tableau 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)

	ténofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Tous*
Traitement par rilpivirine				
Résistance# 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)
Traitement par éfavirenz				
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 2b, 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 3 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 ≥ 5 000 copies/ml, ayant précédemment reçu ≤ 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 × 10^6 cellules/l chez les patients traités par la rilpivirine à la dose de 25 mg, et de 160 × 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

Chez les sujets pédiatriques naïfs de traitement âgés de 12 ans à moins de 18 ans
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 la cohorte 1 d'une étude de Phase 2 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 × 10^6 cellules/l (intervalle : 25 à 983 × 10^6 cellules/l).

Le Tableau 6 résume les résultats virologiques à la semaine 48 et à la semaine 240 de la cohorte 1 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.

Tableau 6 : Résultats virologiques chez les sujets adolescents dans la cohorte 1 de TMC278-C213 – analyse à la semaine 48 et à la semaine 240 ; ITT-TLOVR*

	Semaine 48 N = 36	**Semaine 240 N = 32**
Réponse (confirmée < 50 copies d'ARN du VIH-1 /ml)§	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 ±		
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 10^6 cellules/l	113,6 x 10^6 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).

Sujets pédiatriques naïfs de traitement âgés de 6 ans à moins de 12 ans
La pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de doses de rilpivirine ajustées en fonction du poids de 12,5, 15 et 25 mg une fois par jour, en association avec un TO sélectionné par l'investigateur contenant deux INTI, ont été évaluées dans la cohorte 2 de l'étude TMC278-C213, une étude de phase 2, en ouvert et à un seul bras, menée chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral, âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 17 kg. L'analyse de la semaine 48 comprenait 18 sujets ; 17 (94,4 %) sujets ont terminé la période de traitement de 48 semaines, et 1 (5,6 %) sujet a interrompu l'étude prématurément en raison de l'atteinte d'un critère d'évaluation virologique. Les 18 sujets avaient un âge médian de 9,0 ans (intervalle de 6 ans à 11 ans) et le poids médian à l'inclusion était de 25 kg (intervalle de 17 à 51 kg). 88,9 % étaient noirs et 38,9 % étaient des filles. La charge virale plasmatique médiane à l'inclusion était de 55 400 (intervalle de 567 à 149 000) copies/ml, et le nombre absolu médian de cellules CD4+ à l'inclusion était de 432,5 × 10^6 cellules/l (intervalle de 12 à 2 068 × 10^6 cellules/l).

Le nombre de sujets ayant un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48 était de 13/18 (72,2 %), tandis que 3/18 (16,7 %) avaient un ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml à la semaine 48. Les données sur la charge virale à la semaine 48 étaient manquantes chez deux sujets, qui sont néanmoins restés dans l'étude. La charge virale de ces deux sujets était < 50 copies/ml après la semaine 48. L'augmentation médiane du nombre de CD4+ par rapport à la valeur initiale était de 220 × 10^6 cellules/l (intervalle de -520 à 635 × 10^6 cellules/l) à la semaine 48.

Sujets pédiatriques virologiquement contrôlés âgés de 2 ans à moins de 12 ans
La pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de doses de rilpivirine ajustées en fonction du poids de 12,5, 15 et 25 mg, en association avec un TO choisi par l'investigateur, ont été évaluées dans TMC278HTX2002, une étude de phase 2, en ouvert et à un seul bras, chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés, âgés de 2 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 10 kg. Tous les participants ont terminé le traitement de 48 semaines.

Les 26 sujets avaient un âge médian de 9,9 ans ; 61,5 % étaient des garçons, 50 % étaient noirs, 26,9 % asiatiques et 23,1 % blancs. Le poids médian à l'inclusion était de 28,1 kg (intervalle de 16 à 60 kg). La charge virale plasmatique initiale du VIH-1 était indétectable (< 50 copies/ml) chez 25 (96,2 %) sujets et 1 (3,8 %) sujet avait une charge virale plasmatique initiale ≥ 50 copies/ml (125 copies/ml). Le nombre absolu médian de cellules CD4+ initial était de 881,5 × 10^6 cellules/l (intervalle de 458 à 1 327 × 10^6 cellules/l).

Les 26 sujets traités par rilpivirine (en association avec le TO) ont présenté une suppression virologique (charge virale plasmatique < 50 copies/ml) à la semaine 48. La variation médiane du nombre de cellules CD4+ par rapport à la valeur initiale était de -27,5 × 10^6 cellules/l (intervalle de -275 à 279 x 10^6 cellules/l) à la semaine 48.

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 ≥ 6 ans et pesant ≥ 16 kg infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés et 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 ^{14}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
Les données pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 ans à moins de 18 ans, pesant au moins 16 kg, naïfs de traitement antirétroviral ou virologiquement contrôlés, recevant le schéma posologique de rilpivirine recommandé en fonction du

poids, étaient comparables ou supérieures (c'est-à-dire que l'ASC était 39 % plus élevée, d'après la modélisation pharmacocinétique) à celles obtenues chez les patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement.

Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 16 kg n'ont pas été formellement évaluées chez les patients.

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 2ème et 3ème 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 2ème trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} pour la rilpivirine totale ont été, respectivement, 21%, 29% et 35% plus faibles en comparaison à la période post-partum ; au cours du 3ème trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} ont été, respectivement, 20%, 31% et 42% plus faibles en comparaison à la période post-partum.

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 2ème trimestre de la grossesse, du 3ème trimestre de la grossesse et en période post-partum

Paramètres pharmacocinetiques de la rilpivirine totale (moyenne ± ET, t_{max}: médiane [écart])	**Période post-partum (6-12 semaines) (n=11)**	**2ème trimestre de la grossesse (n=15)**	**3ème trimestre de la grossesse (n=13)**
C_{min}, ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max}, ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max}, h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
ASC_{24h}, 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 (basées sur l'ASC) 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 (population âgée d'au moins 12 ans et pesant plus de 32 kg) 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 12 fois (souris) et 1,4 fois (rats) supérieures à l'exposition prévue chez l'Homme à la dose 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 (E468)
Povidone K30 (E1201)
Polysorbate 20
Cellulose microcristalline silicifiée (E460)
Stéarate de magnésium (E470b)

Enrobage du comprimé

Lactose monohydraté
Hypromellose 2910 6 mPa.s (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3000
Triacétine (E1518)

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. Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation relative à la température.

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

19/09/2024

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EDURANT 2,5 mg, comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient du chlorhydrate de rilpivirine équivalent à 2,5 mg de rilpivirine.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé dispersible contient 5,51 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés dispersibles
Comprimé pelliculé blanc à presque blanc, rond, de 6,5 mm, portant les inscriptions “TMC” sur une face et “PED” 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 pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 14 kg jusqu’à moins de 25 kg, sans mutations connues de résistance aux traitements de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), et ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d’ARN du VIH-1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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 chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans est basée sur le poids corporel (voir Tableau 1). EDURANT 2,5 mg, comprimés dispersibles, doit uniquement être administré aux patients pédiatriques pesant au moins 14 kg et moins de 25 kg. EDURANT **doit être dispersé dans de l’eau et pris avec un repas** (voir rubrique 5.2).

Tableau 1 : Posologie recommandée d’EDURANT chez les patients pédiatriques

Poids corporel	Dose (une fois par jour avec un repas)
Supérieur ou égal à 14 kg et moins de 20 kg	12,5 mg une fois par jour (cinq comprimés dispersibles de 2,5 mg)
Supérieur ou égal à 20 kg et moins de 25 kg	15 mg une fois par jour (six comprimés dispersibles de 2,5 mg)

Comprimés pelliculés
EDURANT est également disponible en comprimés de 25 mg. EDURANT 25 mg, comprimés pelliculés, doit être administré aux patients pédiatriques et adultes pesant au moins 25 kg. Une

différence de biodisponibilité ayant été observée entre 1 comprimé pelliculé de 25 mg et 10 comprimés dispersibles de 2,5 mg , ces comprimés ne sont pas interchangeables.

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, une autre dose d'EDURANT doit être prise 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

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 2 ans ou pesant moins de 14 kg n'ont pas 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 comprimés dispersibles **doit être dispersé dans de l'eau et doit être pris avec un repas** (voir rubrique 5.2). Le patient ne doit pas mâcher ou avaler les comprimés dispersibles d'EDURANT entiers. Pour faciliter l'administration, le mélange dispersé peut être dilué dans les boissons ou aliments mous suivants : eau, lait, jus d'orange ou compote de pommes. Les instructions suivantes doivent être suivies :

- Placer les comprimés dans un verre, ajouter 5 ml (1 cuillère à café) d'eau à température ambiante. Ne pas écraser les comprimés.

- Agiter le verre avec précaution pour disperser les comprimés. Le mélange commence à être trouble.
- Prendre immédiatement la totalité du médicament préparé ou ajouter 5 ml (1 cuillère à café) d'eau ou de l'un des produits suivants pour faciliter l'administration : lait, jus d'orange ou compote de pommes, préalablement revenu à température ambiante avant son utilisation. Mélanger le médicament et le prendre immédiatement. Une cuillère peut être utilisée si nécessaire.
- Vérifier que la totalité de la dose a été prise et qu'il ne reste pas de médicament dans le verre. Si nécessaire, ajouter 5 ml (1 cuillère à café) d'eau ou de la même boisson (lait, jus d'orange) ou de la compote de pommes, mélanger et boire immédiatement.

Le patient doit prendre la dose de médicament immédiatement. Si elle n'est pas prise immédiatement, le mélange doit être jeté et une nouvelle dose de médicament doit être préparée.

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

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 3 TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE) 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 patients adolescents et pédiatriques dans l'essai TMC278-C213 étaient en général concordants avec ces données. Aucun échec virologique n'a été observé dans l'étude TMC278HTX2002 (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations).

Seuls les patients 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 3, 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 une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) 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 dose recommandée, 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_{50} 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 étexilate.

La rilpivirine inhibe *in vitro* le transporteur MATE-2K avec une CI_{50} < 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 2.

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 2 (une augmentation est indiquée par le symbole « ↑ », une diminution par « ↓ », une absence de changement par « ↔ », « NA » signifie non applicable, et « IC » intervalle de confiance).

Tableau 2 : INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Médicaments par classes thérapeutiques	**Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant la co-administration**
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
INTI/IN(t)TI du VIH		
Didanosine*# 400 mg une fois par jour	didanosine ASC ↑ 12% didanosine C_{min} NA didanosine C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	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_{min} ↑ 24% ténofovir C_{max} ↑ 19% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	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.
INNTI du VIH		
INNTI (délavirdine, éfavirenz, étravirine, névirapine)	Non étudié.	Il n'est pas recommandé de co-administrer la rilpivirine avec d'autres INNTI.

IP du VIH – co-administrés avec une faible dose de ritonavir		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg une fois par jour	darunavir ASC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↑ 130% rilpivirine C_{min} ↑ 178% rilpivirine C_{max} ↑ 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_{min} ↓ 11% lopinavir C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↑ 52% rilpivirine C_{min} ↑ 74% rilpivirine C_{max} ↑ 29% (inhibition des enzymes du CYP3A)	
Autres IP boostés (atazanavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Non étudié.	
IP du VIH – sans co-administration d'une faible dose de ritonavir		
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.
Antagonistes du CCR5		
Maraviroc	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs de l'intégrase du VIH		
Raltégravir*	raltégravir ASC ↑ 9% raltégravir C_{min} ↑ 27% raltégravir C_{max} ↑ 10% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres antiviraux		
Ribavirine	Non étudié. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Siméprévir*	siméprévir ASC ↔ siméprévir C_{min} ↔ siméprévir C_{max} ↑ 10% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↑ 25% rilpivirine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
AUTRES MÉDICAMENTS		
ANTICONVULSIVANTS		
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).

ANTIFONGIQUES AZOLÉS		
Kétoconazole*# 400 mg une fois par jour	kétoconazole ASC ↓ 24% kétoconazole C_{min} ↓ 66% kétoconazole C_{max} ↔ (induction du CYP3A due à la posologie élevée de la rilpivirine dans l'étude) rilpivirine ASC ↑ 49% rilpivirine C_{min} ↑ 76% rilpivirine C_{max} ↑ 30% (inhibition des enzymes du CYP3A)	Aux doses recommandées une fois par jour, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la rilpivirine est co-administrée avec le kétoconazole.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Non étudié. L'utilisation concomitante d'EDURANT avec des antifongiques azolés peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine. (inhibition des enzymes du CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine*# 600 mg une fois par jour	rifampicine ASC ↔ rifampicine C_{min} NA rifampicine C_{max} ↔ 25-désacétyl-rifampicine ASC ↓ 9% 25-désacétyl-rifampicine C_{min} NA 25-désacétyl-rifampicine C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↓ 80% rilpivirine C_{min} ↓ 89% rilpivirine C_{max} ↓ 69% (induction des enzymes du CYP3A)	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).
Rifapentine	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 la rifapentine car la co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
ANTIBIOTIQUES MACROLIDES		
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.
GLUCOCORTICOÏDES		
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.

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Oméprazole*# 20 mg une fois par jour	oméprazole ASC ↓ 14% oméprazole C_{min} NA oméprazole C_{max} ↓ 14% rilpivirine ASC ↓ 40% rilpivirine C_{min} ↓ 33% rilpivirine C_{max} ↓ 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)	
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H_2		
Famotidine*# 40 mg en dose unique administrée 12 heures avant la rilpivirine	rilpivirine ASC ↓ 9% rilpivirine C_{min} NA rilpivirine C_{max} ↔	L'association de la rilpivirine et des antagonistes des récepteurs H_2 doit être utilisée avec une prudence particulière. Seuls les antagonistes des récepteurs H_2 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_2 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_{min} NA rilpivirine C_{max} ↓ 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_{min} NA rilpivirine C_{max} ↑ 21%	
Cimétidine Nizatidine Ranitidine	Non étudié. (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique)	
ANTIACIDES		
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.
ANALGÉSIQUES OPIOIDES		
Méthadone* 60-100 mg une fois par jour, dose individualisée	R(-) méthadone ASC ↓ 16% R(-) méthadone C_{min} ↓ 22% R(-) méthadone C_{max} ↓ 14% rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↔* * 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.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine*	digoxine ASC ↔ digoxine C_{min} NA digoxine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étexilate	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 étexilate doit être utilisée avec précaution.
ANTIDIABETIQUES		
Metformine* 850 mg en dose unique	metformine ASC ↔ metformine C_{min} NA metformine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
PRODUITS A BASE DE PLANTES		
Millepertuis *(Hypericum perforatum)*	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).
ANALGÉSIQUES		
Paracétamol*# 500 mg en dose unique	paracétamol ASC ↔ paracétamol C_{min} NA paracétamol C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↑ 26% rilpivirine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinylœstradiol* 0,035 mg une fois par jour Noréthindrone* 1 mg une fois par jour	éthinylœstradiol ASC ↔ éthinylœstradiol C_{min} ↔ éthinylœstradiol C_{max} ↑ 17% noréthindrone ASC ↔ noréthindrone C_{min} ↔ noréthindrone C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↔* * sur la base de contrôles historiques	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE		
Atorvastatine*# 40 mg une fois par jour	atorvastatine ASC ↔ atorvastatine C_{min} ↓ 15% atorvastatine C_{max} ↑ 35% rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↓ 9%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildénafil*# 50 mg en dose unique	sildénafil ASC ↔ sildénafil C_{min} NA sildénafil C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Vardénafil Tadalafil	Non étudié.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

* L'interaction entre la rilpivirine et le médicament a été évaluée au cours d'une étude clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses présentées dans ce tableau sont celles attendues/prédites.

Cette étude d'interactions a été effectuée à une posologie supérieure aux doses recommandées pour la rilpivirine afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose recommandée de rilpivirine une fois par jour.

† Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose de rilpivirine plus élevée que les doses recommandées.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

L'information disponible sur le risque d'interactions pharmacodynamiques entre la rilpivirine et les médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc de l'ECG est limitée. Dans une étude menée chez des sujets sains, des doses supra-thérapeutiques de rilpivirine (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) ont entraîné un allongement de l'intervalle QTc de l'ECG (voir rubrique 5.1). EDURANT doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est co-administré avec un médicament présentant un risque connu de torsades de pointes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique de la rilpivirine pour le fœtus ou le nouveau-né (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Des niveaux d'exposition plus faibles à la rilpivirine ont été observés au cours de la grossesse, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La prescription de la rilpivirine peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas si la rilpivirine est excrétée dans le lait maternel. La rilpivirine est excrétée dans le lait chez la ratte. En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter si elles reçoivent la rilpivirine.

Afin d'éviter la transmission du VIH au nourrisson, il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter.

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 3 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 (≥ 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 3. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 3 : 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 3 ECHO et THRIVE) N = 686

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables (Rilpivirine + TO)**
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'amylase pancréatique
	Fréquent	douleur abdominale vomissements augmentation de la lipase gêne abdominale sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	très fréquent	augmentation des transaminsases
	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 3 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)

Cohorte 1 de TMC278-C213
L'évaluation de la sécurité d'emploi est basée sur l'analyse à 48 semaines de la cohorte 1 de l'étude de Phase 2 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 rapportés dans la cohorte 1 de l'étude TMC278-C213 (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 la cohorte 1 de l'essai TMC278-C213 chez l'adolescent.

Population pédiatrique (sujets âgés de 2 ans à moins de 12 ans)

Cohorte 2 de TMC278-C213
La cohorte 2 de l'étude de phase 2 TMC278-C213, en ouvert et avec un seul bras, a été conçue pour évaluer la sécurité de doses de rilpivirine ajustées en fonction du poids de 12,5, 15 et 25 mg une fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral (âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 17 kg) (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition des patients dans l'analyse de la semaine 48 (y compris l'extension après la semaine 48) était de 69,5 semaines (intervalle de 35 à 218).

Tous les effets indésirables étaient légers ou modérés. Les effets indésirables signalés chez au moins 2 participants, quelle que soit leur sévérité, ont été : diminution de l'appétit (3/18, 16,7 %), vomissements (2/18, 11,1 %), augmentation de l'ALAT (2/18, 11,1 %), augmentation de l'ASAT (2/18, 11,1 %) et éruptions cutanées (2/18, 11,1 %). Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison à ceux observés chez les adultes.

TMC278HTX2002
L'étude de phase 2 TMC278HTX2002, en ouvert et à un seul bras, a été conçue pour évaluer la sécurité de doses de rilpivirine ajustées en fonction du poids de 12,5, 15 et 25 mg une fois par jour chez des patients infectés par le VIH-1 (âgés de 2 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 10 kg) ayant obtenu une suppression virologique (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition des patients ayant participé à l'analyse de la semaine 48 était de 48,4 semaines (intervalle de 47 à 52).

Tous les effets indésirables étaient légers ou modérés. Les effets indésirables signalés chez au moins 2 participants, quelle que soit leur sévérité, ont été : vomissements (4/26, 15,4 %), douleurs abdominales (3/26, 11,5 %), nausées (2/26, 7,7 %), augmentation de l'ALAT (3/26, 11,5 %), augmentation de l'ASAT (2/26, 7,7 %) et diminution de l'appétit (2/26, 7,7 %). Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié par rapport à ceux observés chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de la rilpivirine chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 14 kg n'ont pas été établies.

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 :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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-polymérases cellulaires humaines α, β et γ.

Activité antivirale *in vitro*

La rilpivirine est active contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans des modèles d'infection aigüe de lignée de lymphocytes T, avec une valeur médiane de la CE_{50} 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_{50} 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_{50} 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_{50} 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_{50} (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 3, 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 pédiatriques naïfs de traitement âgés de 12 ans à 18 ans
Dans l'analyse de la résistance réalisée à la semaine 240 de la cohorte 1 de 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.

Chez les sujets pédiatriques naïfs de traitement âgés de 6 ans à moins de 12 ans
Dans l'analyse finale de la résistance de la cohorte 2 de TMC278-C213, des mutations associées à une résistance (RAM) à la rilpivirine ont été observées chez 83,3 % (5/6) des sujets avec des données génotypiques après inclusion ; parmi ceux-ci, 2/6 sont apparus au cours des 48 premières semaines et 4 sujets présentant des RAM à la rilpivirine présentaient également au moins 1 RAM aux INTI apparue sous traitement lors du dernier relevé de données génotypiques après inclusion.

Chez les sujets pédiatriques virologiquement supprimés âgés de 2 ans à moins de 12 ans
Dans l'étude TMC278HTX2002, aucun sujet n'a connu d'échec virologique et aucune résistance apparue sous traitement n'a été observée.

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 ≤ 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 3 (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 ≤ 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

Population adulte

Sujets adultes 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 3 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 ≥ 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 4 présente certaines caractéristiques de la maladie à l'inclusion des patients des groupes rilpivirine et éfavirenz.

Tableau 4 : 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)		
	Données compilées des études ECHO et THRIVE	
	Rilpivirine + TO N = 686	**Efavirenz + TO N = 682**
Caractéristiques liées à la maladie à l'inclusion		
Taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (intervalle), $\log_{10}$ 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 5 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 évènements 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.

Tableau 5 : 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[*])						
	Résultats de l'analyse à 48 semaines			**Résultats de l'analyse à 96 semaines**		
	Rilpivirine + TO N=686	**Efavirenz + TO N=682**	**Différence observée (IC à 95%)[±]**	**Rilpivirine + TO N=686**	**Efavirenz + TO N=682**	**Différence observée (IC à 95%)[±]**
Réponse (confirmée ARN du VIH-1< 50 copies/ml)[§#]	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[†]						
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[¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Réponse par sous-catégorie						
En fonction de l'INTI du traitement optimisé						
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)
En fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/ml)						
≤ 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)
En fonction du taux de CD4 à l'inclusion (x 10^6 cellules/l)						
< 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 × 10^6 cellules/l dans le groupe rilpivirine et de +219 × 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 6.

Tableau 6 : 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)

	ténofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Tous*
Traitement par rilpivirine				
Résistance# 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)
Traitement par éfavirenz				
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 2b, 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 3 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 ≥ 5 000 copies/ml, ayant précédemment reçu ≤ 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 × 10^6 cellules/l chez les patients traités par la rilpivirine à la dose de 25 mg, et de 160 × 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

Chez les sujets pédiatriques naïfs de traitement âgés de 12 ans à moins de 18 ans
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 la cohorte 1 d'une étude de Phase 2 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 × 10^6 cellules/l (intervalle : 25 à 983 × 10^6 cellules/l).

Le Tableau 7 résume les résultats virologiques à la semaine 48 et à la semaine 240 de la cohorte 1 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.

Tableau 7 : Résultats virologiques chez les sujets adolescents dans la cohorte 1 de TMC278-C213 – analyse à la semaine 48 et à la semaine 240 ; ITT-TLOVR*		
	Semaine 48 N = 36	**Semaine 240 N = 32**
Réponse (confirmée < 50 copies d'ARN du VIH-1 /ml)§	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 ±		
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 10^6 cellules/l	113,6 x 10^6 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).

Sujets pédiatriques naïfs de traitement âgés de 6 ans à moins de 12 ans
La pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de doses de 12,5, 15 et 25 mg de rilpivirine une fois par jour, ajustées en fonction du poids, en association avec un TO sélectionné par l'investigateur contenant deux INTI, ont été évaluées dans la cohorte 2 de l'étude TMC278-C213, une étude de phase 2, en ouvert et à un seul bras, menée chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 et naïfs de de traitement antirétroviral, âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 17 kg. L'analyse de la semaine 48 comprenait 18 sujets ; 17 (94,4 %) sujets ont terminé la période de traitement de 48 semaines, et 1 (5,6 %) sujet a interrompu l'étude prématurément en raison de l'atteinte d'un critère d'évaluation virologique. Les 18 sujets avaient un âge médian de 9,0 ans (intervalle de 6 ans à 11 ans) et le poids médian à l'inclusion était de 25 kg (intervalle de 17 à 51 kg). 88,9 % étaient noirs et 38,9 % étaient des filles. La charge virale plasmatique médiane à l'inclusion était de 55 400 (intervalle de 567 à 149 000) copies/ml, et le nombre absolu médian de cellules CD4+ à l'inclusion était de 432,5 × 10^6 cellules/l (intervalle de 12 à 2 068 × 10^6 cellules/l).

Le nombre de sujets ayant un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48 était de 13/18 (72,2 %), tandis que 3/18 (16,7 %) avaient un ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml à la semaine 48. Les données sur la charge virale à la semaine 48 étaient manquantes chez deux participants, qui sont néanmoins restés dans l'étude. La charge virale de ces deux sujets était < 50 copies/ml après la semaine 48. L'augmentation médiane du nombre de CD4+ par rapport à la valeur initiale était de 220 × 10^6 cellules/l (intervalle de -520 à 635 × 10^6 cellules/l) à la semaine 48.

Sujets pédiatriques virologiquement contrôlés (âgés de 2 ans à moins de 12 ans)
La pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de doses de 12,5, 15 et 25 mg de rilpivirine une fois par jour, ajustées en fonction du poids, en association avec un TO choisi par l'investigateur, ont été évaluées dans TMC278HTX2002, une étude de phase 2, en ouvert et à un seul bras, chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés, âgés de 2 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 10 kg. Tous les participants ont terminé le traitement de 48 semaines.

Les 26 sujets avaient un âge médian de 9,9 ans ; 61,5 % étaient des garçons, 50 % étaient noirs, 26,9 % asiatiques et 23,1 % blancs. Le poids médian à l'inclusion était de 28,1 kg (intervalle de 16 à

60 kg). La charge virale plasmatique initiale du VIH-1 était indétectable (< 50 copies/ml) chez 25 (96,2 %) sujets et 1 (3,8 %) participant avait une charge virale plasmatique initiale ≥ 50 copies/ml (125 copies/ml). Le nombre absolu médian de cellules CD4+ initial était de 881,5 × 10^6 cellules/l (intervalle de 458 à 1 327 × 10^6 cellules/l).

Les 26 sujets traités par rilpivirine (en association avec le TO) ont présenté une suppression virologique (charge virale plasmatique < 50 copies/ml) à la semaine 48. La variation médiane du nombre de cellules CD4+ par rapport à la valeur initiale était de -27,5 × 10^6 cellules/l (intervalle de -275 à 279 x 10^6 cellules/l) à la semaine 48.

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 ≥ 6 ans et pesant ≥ 16 kg infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés et 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.

L'administration des comprimés de 2,5 mg dispersés dans de l'eau à jeun ou après la consommation de yaourt a entraîné une exposition inférieure de 31 % et 28 %, respectivement, par rapport à l'administration après un repas calorique normal (533 kcal). La prise d'EDURANT à jeun ou uniquement avec une boisson énergétique ou un yaourt 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 ^{14}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
Les données pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 ans à moins de 18 ans, pesant au moins 16 kg, naïfs de traitement antirétroviral ou virologiquement contrôlés, recevant le schéma posologique de rilpivirine recommandé en fonction du poids, étaient comparables ou supérieures (c'est-à-dire que l'ASC était 39 % plus élevée, d'après la modélisation pharmacocinétique) à celles obtenues chez les patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement..

Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 16 kg n'ont pas été formellement évaluées chez les patients.

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 2ème et 3ème trimestres) en comparaison à la période post-partum (voir Tableau 8). 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 2ème trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} pour la rilpivirine totale ont été, respectivement, 21%, 29% et 35% plus faibles en comparaison à la période post-partum ; au cours du 3ème trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} ont été, respectivement, 20%, 31% et 42% plus faibles en comparaison à la période post-partum.

Tableau 8 : 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 2ème trimestre de la grossesse, du 3ème trimestre de la grossesse et en période post-partum

Paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine totale (moyenne ± ET, t_{max}: médiane [écart])	**Période post-partum (6-12 semaines) (n=11)**	**2ème trimestre de la grossesse (n=15)**	**3ème trimestre de la grossesse (n=13)**
C_{min}, ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max}, ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max}, h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
ASC_{24h}, 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 (basées sur l'ASC) 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 (âgé de plus de 12 ans) à la dose recommandée.

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 12 fois (souris) et 1,4 fois (rats) supérieures à l'exposition prévue chez l'Homme à la dose recommandée. 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

Croscarmellose sodique (E468)
Lactose monohydraté
Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline (E460)
Polysorbate 20
Povidone K30 (E1201)
Sodium lauryl sulfate (E487)
Sodium stearyl fumarate

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation relative à la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette perforée en Alu-Alu pour doses unitaires munie d'une sécurité enfant avec un absorbeur d'humidité incorporé dans la couche interne et une feuille d'aluminium pelable. Chaque plaquette contient 10 x 1 comprimés dispersibles. Chaque boîte contient 90 x 1 comprimés dispersibles.

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/1/11/736/002

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

19/09/2024

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