

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrEDURANT®

rilpivirine sous forme de chlorhydrate de rilpivirine
comprimés de 25 mg, voie orale
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine
(VIH)

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'approbation initiale :
20 juillet 2011

Date de révision :
4 mars 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 223865

Marques de commerce utilisées sous licence.
© 2019 Janssen Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS (1),	05/2018
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION , Considérations posologiques (3.1)	05/2018
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION , Posologie recommandée et ajustement posologique, Grossesse et postpartum (3.2)	05/2018
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Généralités (6)	05/2018
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Système endocrinien et métabolisme (6)	05/2018
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Populations particulières, Femmes enceintes (6.1.1)	05/2018
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Système immunitaire (6)	02/2019
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Populations particulières, Femmes enceintes (6.1.1)	02/2019

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques.....	5
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
3.3 Dose oubliée.....	6
4 SURDOSAGE	7
5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
6.1 Populations particulières	11
6.1.1 Femmes enceintes	11
6.1.2 Femmes qui allaitent	12
6.1.3 Enfants	12
6.1.4 Personnes âgées	12
7 EFFETS INDÉSIRABLES	12
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	13

7.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	14
7.4	Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	15
7.5	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants.....	18
7.6	Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation	19
8	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
8.1	Aperçu	19
8.2	Interactions médicament-médicament.....	19
8.3	Interactions médicament-aliment.....	29
8.4	Interactions médicament-plante médicinale.....	30
8.5	Interactions médicament-examens de laboratoire	30
8.6	Médicaments qui allongent l'intervalle QT	30
9	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
9.1	Mode d'action	30
9.2	Pharmacodynamie.....	30
9.3	Pharmacocinétique	31
10	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
11	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
12	ESSAIS CLINIQUES.....	35
12.1	Méthodologies et données démographiques.....	35
12.2	Résultats	37
13	MICROBIOLOGIE	41
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	43
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.	45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EDURANT® (rilpivirine), en association avec d'autres agents antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients, adultes et enfants âgés de 12 ans et plus (et pesant au moins 35 kg), n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et ayant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur ou égal à 100 000 copies/mL au début du traitement.

1.1 Enfants

Enfants (12 à < 18 ans et pesant au moins 35 kg) :

L'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques d'EDURANT® ont été évalués chez 36 sujets pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par un agent antirétroviral (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES**).

Enfants (< 12 ans) :

EDURANT® n'est pas recommandé chez les patients de moins de 12 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les études cliniques sur EDURANT® n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement était différente de celle des sujets adultes de moins de 65 ans. EDURANT® doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

2 CONTRE-INDICATIONS

EDURANT® (rilpivirine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la rilpivirine, ou à tout ingrédient de sa formulation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

Il est contre-indiqué d'administrer EDURANT® avec des médicaments qui induisent les enzymes du CYP3A ou qui augmentent le pH gastrique, car cela pourrait causer des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de rilpivirine, une perte de la réponse virologique et possiblement une résistance à EDURANT® et à la classe antirétrovirale des INNTI. Le Tableau 1 énumère ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués en association avec EDURANT®

Classe de médicaments	Médicaments de cette classe qui sont contre-indiqués avec EDURANT®
Anticonvulsivants	carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
Antimycobactériens	rifapentine, rifampicine
Glucocorticoïdes	dexaméthasone systémique (plus d'une seule dose)
Produits à base de plantes	millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	esomeprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Il faut déterminer la charge virale avant de commencer le traitement. Il ne faut pas instaurer de traitement chez les patients dont la charge virale est $\geq 100\ 000$ copies/mL.

On doit toujours administrer EDURANT® (rilpivirine) en association avec d'autres produits antirétroviraux médicaux.

EDURANT® doit toujours être pris avec un repas.

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La posologie recommandée d'EDURANT® est d'un comprimé à 25 mg une fois par jour, à prendre avec un repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Personnes âgées

Les études cliniques sur EDURANT® n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement était différente de celle des sujets adultes de moins de 65 ans. EDURANT® doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir **INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Enfants

Enfants (de 12 à < 18 ans et de poids ≥ 35 kg)

La dose recommandée d'EDURANT® chez les patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg est d'un comprimé à 25 mg une fois par jour à prendre avec un repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Enfants (de moins de 12 ans ou de poids < 35 kg)

L'innocuité et l'efficacité d'EDURANT® chez les enfants de moins de 12 ans ou de poids < 35 kg n'ont pas été établies (voir **INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Grossesse et postpartum

La posologie recommandée d'EDURANT® chez les femmes enceintes est d'un comprimé à 25 mg une fois par jour au moment d'un repas. Comme des expositions plus faibles à la rilpivirine ont été observées pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, la charge virale doit faire l'objet d'une surveillance étroite (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Femmes enceintes ou qui allaitent, Grossesse et postpartum**).

Insuffisance hépatique

EDURANT® n'ayant pas été étudié auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), son utilisation n'est pas recommandée dans cette population. Aucun ajustement de la posologie d'EDURANT® n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Cependant, étant donné que le métabolisme d'EDURANT® est médié par le cytochrome P450 et que l'expérience clinique auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée est limitée, la prudence est de mise lorsqu'on administre EDURANT® à cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Insuffisance hépatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale

EDURANT® n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre EDURANT® à des patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale terminale, car ces dysfonctions rénales peuvent altérer l'absorption, la distribution et le métabolisme du médicament. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Comme 99,7 % de la rilpivirine est liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée de façon significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

3.3 Dose oubliée

Si le patient se rappelle avoir oublié de prendre une dose d'EDURANT® dans les 12 heures qui suivent l'heure d'administration habituelle, le patient doit prendre EDURANT® avec un repas le plus vite possible, puis prendre la dose suivante d'EDURANT® à l'heure habituelle.

Si un patient se rappelle avoir oublié de prendre une dose d'EDURANT® plus de 12 heures après l'heure prévue, il ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre le schéma posologique habituel.

Coadministration avec de la rifabutine

En cas de coadministration avec de la rifabutine, la dose d'EDURANT® doit passer à 50 mg (deux comprimés de 25 mg chacun) une fois par jour, à prendre avec un repas. Lorsque la coadministration est terminée, la dose d'EDURANT® doit être diminuée et revenir à la dose de 25 mg une fois par jour, à prendre avec un repas (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

4 SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec EDURANT® (rilpivirine). L'expérience du surdosage avec EDURANT® est limitée chez l'être humain. Le traitement du surdosage avec EDURANT® consiste à prendre des mesures générales de soutien, dont la surveillance des signes vitaux, l'ECG (intervalle QT) et l'observation de l'état clinique du patient. Comme la rilpivirine se lie en grande partie aux protéines plasmatiques, la dialyse sera vraisemblablement peu efficace pour éliminer une quantité significative de la substance active.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 25 mg	croscarmellose sodique, hypromellose 2910 6 mPa.s, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol 3000, polysorbate 20, povidone K30, cellulose microcristalline silicifiée, dioxyde de titane et triacétine.

EDURANT® (rilpivirine) est présenté sous forme de comprimés blancs à blanchâtre, pelliculés, ronds, biconvexes pour administration orale, contenant du chlorhydrate de rilpivirine, équivalent à 25 mg de rilpivirine.

Chaque comprimé porte l'inscription « TMC » sur une face et « 25 » sur l'autre face. Les comprimés EDURANT® sont conditionnés dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) présentés de la manière suivante : comprimés à 25 mg – flacons de 30 comprimés.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être avisés du fait qu'actuellement la thérapie antirétrovirale ne guérit pas le VIH et qu'il n'a pas été établi qu'elle permette de prévenir la transmission du VIH par les relations sexuelles ou le contact du sang. On doit continuer à prendre les précautions appropriées pour empêcher la transmission du VIH.

D'après une analyse des données regroupées des essais de phase III, un plus grand nombre de sujets traités par EDURANT® (rilpivirine) et ayant un taux initial d'ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL ont connu un échec virologique comparativement à ceux dont le taux initial d'ARN du VIH-1 était ≤ 100 000 copies/mL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance, Résistance/résistance croisée** et **MICROBIOLOGIE, Résistance, Résistance croisée**).

Peu importe le taux initial d'ARN du VIH-1, un plus grand nombre de sujets traités par

EDURANT® qui présentaient une numération de cellules CD4+ inférieure à 200 cellules/mm³ au début du traitement ont connu un échec virologique comparativement aux sujets dont la numération de cellules CD4+ était supérieure ou égale à 200 cellules/mm³ (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Le taux d'échec virologique observé chez les sujets traités par EDURANT® a entraîné un taux accru de résistance globale au traitement et de résistance croisée à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) comparativement aux patients du groupe témoin (éfavirenz) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance, Résistance/résistance croisée** et **MICROBIOLOGIE, Résistance, Résistance croisée**).

Un plus grand nombre de sujets traités par EDURANT® ont manifesté une résistance associée au ténofovir et à la lamivudine/emtricitabine par rapport aux sujets du groupe témoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance, Résistance/résistance croisée** et **MICROBIOLOGIE, Résistance, Résistance croisée**).

La prudence est de mise lorsqu'on prescrit EDURANT® (rilpivirine) avec des médicaments qui peuvent réduire l'exposition à la rilpivirine (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Comme c'est le cas avec les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance doivent orienter l'emploi d'EDURANT® (voir **MICROBIOLOGIE**).

Carcinogénèse et mutagenèse

La rilpivirine a causé des tumeurs bénignes et malignes dans le foie de souris et de rats. Ces tumeurs étaient dues à l'induction enzymatique par la rilpivirine chez ces espèces, un phénomène qui pourrait être spécifique des rongeurs. Chez le rat, la rilpivirine a causé des tumeurs bénignes et malignes de cellules folliculaires thyroïdiennes. Ces tumeurs résultent d'une stimulation continue des cellules folliculaires en raison de la clairance accrue de la thyroxine causée par la rilpivirine chez cette espèce. Cet effet est considéré comme spécifique du rat.

Appareil cardiovasculaire

EDURANT® doit être administré avec prudence aux patients chez qui on soupçonne un risque accru de problèmes pro-arythmiques comme l'hypokaliémie, une bradycardie cliniquement significative, une ischémie aiguë du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive ou un allongement congénital de l'intervalle QTc (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Chez des sujets sains, la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme aux posologies unquotidiennes de 75 mg et 300 mg. L'intervalle QTc moyen a graduellement augmenté sur une période de 48 semaines chez des patients infectés par le VIH-1 jamais traités par des antirétroviraux auparavant et traités par EDURANT® à 25 mg une fois par jour dans le cadre d'essais cliniques de phase III excluant les sujets présentant des facteurs de risque pro-arythmique élevé. Cet intervalle est resté stable par la suite jusqu'à la semaine 96. Chez un patient, on a observé une augmentation > 60 ms de l'intervalle QTcF, entraînant ainsi des valeurs anormales > 480 ms. L'allongement de l'intervalle QT peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques.

Nous disposons de renseignements limités sur le risque d'interaction pharmacodynamique entre EDURANT® et les médicaments qui allongent l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme.

EDURANT® doit donc être administré avec prudence lors d'une coadministration avec des médicaments présentant un risque connu de torsade de pointes.

Troubles dépressifs

Durant les essais de phase III (n = 686), l'incidence des effets indésirables médicamenteux de type dépressif (humeur déprimée, dépression, dysphorie, dépression majeure, humeur modifiée, pensées négatives, tentative de suicide, idées suicidaires) d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) était de 5 %. L'incidence des abandons du traitement à cause de troubles dépressifs était de 1 %. La tentative de suicide a été rapportée chez deux sujets, alors que les idées suicidaires ont été signalées chez quatre sujets traités par EDURANT®. Les patients présentant des symptômes dépressifs graves doivent immédiatement consulter un médecin qui évaluera le risque que ces symptômes soient liés à EDURANT® et, le cas échéant, déterminera si les risques liés à la poursuite du traitement l'emportent sur les bienfaits de ce traitement. L'incidence de ces effets indésirables était semblable dans le groupe témoin (éfavirenz).

Durant l'essai de phase II mené auprès de sujets pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans (n = 36) qui ont reçu EDURANT® pendant 48 semaines, l'incidence de troubles dépressifs (peu importe la cause, la sévérité) était de 19,4 % (7/36). La plupart des événements étaient d'intensité légère ou modérée. L'incidence des troubles dépressifs de grade 3 et 4 (peu importe la cause) était de 5,6 % (2/36). Aucun des sujets n'a abandonné l'étude en raison de troubles dépressifs. Des idées suicidaires et une tentative de suicide ont été rapportées chez 1 sujet.

Système endocrinien et métabolisme

Lipides sériques et glucose sanguin

Les taux de lipides sériques et de glucose sanguin peuvent augmenter au cours d'un traitement antirétroviral. Le contrôle de la maladie et des changements de mode de vie peuvent aussi contribuer à des changements de ces valeurs. Il convient d'envisager la mesure des taux de lipides sériques et de glucose sanguin. Les troubles lipidiques et les augmentations du glucose sanguin doivent être pris en charge cliniquement de manière appropriée.

Appareil digestif

EDURANT® contient du lactose. Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (carence grave en lactase ou malabsorption du glucose-galactose).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Des effets indésirables hépatiques ont été signalés chez les patients qui recevaient un traitement contenant de la rilpivirine. Les patients atteints d'une hépatite B ou C sous-jacente ou ayant un taux de transaminases très élevé avant l'instauration du traitement peuvent présenter un risque accru d'élévation du taux de transaminases ou d'accentuation d'une élévation préexistante lorsqu'ils sont traités par EDURANT®. Quelques cas de toxicité hépatique ont été signalés chez des patients qui recevaient un traitement comprenant de la rilpivirine, mais qui ne présentaient aucune maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables. Il est recommandé de réaliser les analyses de laboratoire appropriées avant d'instaurer le traitement et de surveiller l'apparition d'une hépatotoxicité durant le traitement par EDURANT® chez les patients ayant une maladie hépatique sous-jacente, telle que l'hépatite B ou C, ou chez ceux présentant des taux très élevés de transaminases avant le début du traitement. Le suivi

des taux d'enzymes hépatiques doit également être envisagé chez les patients sans dysfonction hépatique préexistante ou autres facteurs de risque.

Insuffisance hépatique

EDURANT® n'ayant pas été étudié auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), son utilisation n'est pas recommandée pour cette population. Aucun ajustement de la posologie d'EDURANT® n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Cependant, étant donné que le métabolisme d'EDURANT® est médié par le cytochrome P450 et que l'expérience clinique est limitée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la prudence est de mise lorsqu'on administre EDURANT® à cette population (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique**).

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant une association d'antirétroviraux, y compris avec EDURANT®. Pendant la phase initiale du traitement, les patients répondant au traitement antirétroviral pourraient présenter une réaction inflammatoire à des pathogènes opportunistes torpides ou résiduels (tels que MAC, CMV, PCP et TB) et nécessiter une évaluation et un traitement supplémentaires.

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Graves, l'hépatite auto-immune, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont aussi été observés dans les cas de reconstitution immunitaire. Toutefois, le délai avant l'apparition de ces troubles est plus variable. Ils peuvent même survenir plusieurs mois après le début du traitement et présenter parfois un tableau atypique.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

EDURANT® n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre EDURANT® à des patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale terminale, car ces dysfonctions rénales peuvent altérer l'absorption, la distribution et le métabolisme du médicament. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Comme 99,7 % de la rilpivirine est liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée de façon significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

Sensibilité et résistance

Résistance/résistance croisée

D'après une analyse des données regroupées de deux essais de phase III menés auprès d'adultes, le nombre de cas d'apparition d'une résistance était plus élevé dans le groupe traité par EDURANT® comparativement au groupe témoin (éfavirenz) à la semaine 48 (10,6 % et 5,3 %, respectivement) et à la semaine 96 (14 % et 7,6 %, respectivement). Un plus grand nombre de sujets traités par EDURANT® et ayant un taux initial d'ARN du VIH-1

> 100 000 copies/mL ont connu un échec virologique comparativement à ceux dont le taux initial d'ARN du VIH-1 était ≤ 100 000 copies/mL.

Les échecs virologiques observés ont conféré aux sujets traités par EDURANT® un taux plus élevé de résistance croisée à la classe des INNTI comparativement au groupe témoin. Un plus grand nombre de sujets traités par EDURANT® ont développé une résistance associée à la lamivudine ou à l'emtricitabine comparativement aux sujets du groupe témoin (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance, Résistance croisée**).

Chez les 36 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, des mutations de résistance à la rilpivirine apparues en cours de traitement ont été détectées chez 5/8 (62,5 %) sujets ayant subi un échec virologique, et des mutations de résistance aux INNTI apparues en cours de traitement ont été détectées chez 6 (75 %) sujets. Chez 4/5 sujets, une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) apparue en cours de traitement a aussi été détectée. Les mutations observées de résistance à la rilpivirine, aux INNTI et aux INTI apparues en cours de traitement avaient été identifiées auparavant chez les adultes (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance, Résistance croisée**).

Dans l'étude C213, une résistance phénotypique aux INTI et une résistance phénotypique croisée entre la rilpivirine et les autres INNTI a été montrée pour l'éfavirenz, la névirapine et l'étravirine chez 4/5 (80 %) sujets qui présentaient des mutations associées à la rilpivirine.

Appareil tégumentaire

Des réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères ont été signalées lors de la surveillance après commercialisation, y compris des cas d'éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS) avec les schémas thérapeutiques contenant la rilpivirine. Alors que certaines réactions cutanées s'accompagnaient de symptômes constitutionnels comme la fièvre, d'autres réactions cutanées étaient liées à un dysfonctionnement des organes, y compris des hausses des valeurs biochimiques sériques de la fonction hépatique. Durant les essais cliniques de phase III, des éruptions cutanées liées au traitement de sévérité de grade 2 ou plus ont été signalées chez 3 % des sujets sous EDURANT®. Aucune éruption cutanée de grade 4 n'a été signalée. Dans l'ensemble, la plupart des éruptions cutanées étaient de grade 1 ou 2 et sont survenues dans les quatre à six premières semaines du traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut immédiatement mettre un terme au traitement par EDURANT® en présence de signes ou symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité sévères, y compris sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, de cloques, d'une atteinte de la muqueuse, de conjonctivite, d'œdème du visage, d'œdème de Quincke, d'hépatite ou d'éosinophilie. Il faut surveiller l'état clinique, y compris les paramètres de laboratoire, et mettre en route un traitement approprié.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas d'études cliniques bien contrôlées sur l'utilisation d'EDURANT® ni d'études sur la pharmacocinétique du produit chez la femme enceinte. Les études animales n'ont pas montré de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, ni d'effet sur la fonction reproductive (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et développement**).

On n'a observé aucune tératogénicité due à la rilpivirine chez le rat ou le lapin. L'exposition à la dose sans effet nocif observable (NOAEL) sur l'embryon ou le fœtus chez le rat et le lapin était

respectivement de 15 fois et de 70 fois plus élevée que l'exposition chez l'être humain à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et développement**). EDURANT® ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

Registre des grossesses sous traitement antirétroviral

Un registre appelé Antiretroviral Pregnancy Registry a été établi pour surveiller l'évolution de la mère et du fœtus lors de grossesses chez des femmes exposées à EDURANT®. Nous encourageons les médecins à enregistrer leurs patientes en composant le 1-800-258-4263.

La rilpivirine associée à un traitement de fond a été évaluée au cours d'un essai clinique mené auprès de 19 femmes enceintes pendant les deuxième et troisième trimestres et le postpartum. Les données pharmacocinétiques montrent que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral était d'environ 30 % moindre pendant la grossesse que pendant le postpartum (de 6 à 12 semaines après l'accouchement). La réponse virologique a été préservée pendant toute la durée de l'essai. Aucun cas de transmission de la mère à l'enfant n'a été observé chez les 10 nourrissons nés de mères ayant mené à terme l'essai et dont l'état sérologique relatif au VIH était connu. La rilpivirine a été bien tolérée pendant la grossesse et le postpartum. Il n'y a pas eu de nouvelle observation relative à l'innocuité par rapport au profil d'innocuité connu de la rilpivirine chez les adultes infectés par le VIH-1 (**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Grossesse et postpartum**).

6.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la rilpivirine est excrétée dans le lait maternel humain. En raison du risque de transmission du VIH et du risque d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, on doit **aviser les mères de ne pas allaiter si elles reçoivent EDURANT®** (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et développement**).

6.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'EDURANT® chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur EDURANT® n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement était différente de celle des sujets adultes de moins de 65 ans. EDURANT® doit être utilisé avec prudence dans cette population.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité d'EDURANT® (rilpivirine) aux semaines 48 et 96 repose sur des données regroupées provenant de 686 sujets qui ont reçu EDURANT® (25 mg une fois par jour) dans le cadre des essais contrôlés de phase III, soit TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215

(THRIVE), menés auprès d'adultes infectés par le VIH-1 et jamais traités auparavant par des antirétroviraux (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Lors de l'analyse à la semaine 96, la durée médiane d'exposition était de 104,3 semaines. La proportion de sujets ayant abandonné le traitement par EDURANT® en raison d'effets indésirables médicamenteux (EIM) était de 1,7 %. Les EIM signalés le plus souvent (≥ 2 %) ayant une sévérité d'au moins grade 2 ont été la dépression (4,1 %), l'insomnie (3,5 %), les céphalées (3,5 %), les éruptions cutanées (2,3 %) et les douleurs abdominales (2,0 %) (voir le Tableau 2). La plupart des EIM sont survenus au cours des 48 premières semaines de traitement et aucun autre EIM n'a été observé entre les semaines 48 et 96 (essais de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215) et jusqu'à la semaine 240 de l'essai de phase IIb (TMC278-C204).

7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les EIM cliniques d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) signalés chez les sujets adultes traités par EDURANT® sont présentés au Tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables médicamenteux apparus en cours de traitement^Ω d'intensité au moins modérée[†] (grades 2 à 4) chez ≥ 1 % des sujets adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral antérieur, qui sont traités par EDURANT[®]		
Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	Données regroupées des essais TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE) (Analyse à la semaine 96)	
	EDURANT[®] + TB n = 686	Éfavirenz + TB n = 682
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	14 (2,0 %)	13 (1,9 %)
Nausées [‡]	9 (1,3 %)	19 (2,8 %)
Vomissements	7 (1,0 %)	14 (2,1 %)
Diarrhée	7 (1,0 %)	9 (1,3 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	11 (1,6 %)	14 (2,1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	8 (1,2 %)	4 (0,6 %)
Affections du système nerveux		
Céphalée [‡]	24 (3,5 %)	26 (3,8 %)
Étourdissements ^{##}	7 (1,0 %)	46 (6,7 %)
Affections psychiatriques		
Dépression	28 (4,1 %)	22 (3,2 %)
Insomnie	24 (3,5 %)	24 (3,5 %)
Rêves anormaux ^{‡£}	11 (1,6 %)	27 (4,0 %)
Troubles du sommeil	9 (1,3 %)	6 (0,9 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruptions cutanées ^{##}	16 (2,3 %)	65 (9,5 %)
n = nombre total de sujets par groupe de traitement; TB = traitement de base ^Ω Comprend les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement, probablement ou très vraisemblablement liés au médicament. [†] Les degrés d'intensité sont définis comme suit : modérée (effet assez inconfortable pour nuire aux activités habituelles); grave (effet invalidant et empêchant le sujet de travailler ou d'effectuer ses activités habituelles). [‡] La comparaison des traitements était préétablie pour ces EIM (test exact de Fisher). [£] Valeur $p < 0,01$ [#] Valeur $p < 0,0001$		

7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les EIM d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) survenus en cours de traitement chez moins de 1 % des sujets n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux et recevant EDURANT[®] sont indiqués ci-dessous selon la classe de systèmes-organes. Certains effets indésirables (*) ont été inclus à la suite d'une évaluation du lien de causalité potentiel par les investigateurs. Ces effets étaient considérés comme étant graves ou ont été observés chez plus d'un sujet traité par EDURANT[®].

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale

Troubles hépatobiliaires : cholécystite*, cholélithiase*

Affections du système nerveux : somnolence

Affections psychiatriques : anxiété, humeur dépressive

Affections rénales et urinaires : glomérulonéphrite extramembraneuse*, glomérulonéphrite proliférative mésangiale*, néphrolithiase*

7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Le Tableau 3 présente un certain nombre de résultats anormaux (de grades 3 ou 4) dans les analyses de laboratoire apparus en cours de traitement chez des sujets traités par EDURANT® qui ont été considérés comme des EIM.

Tableau 3 : Certains résultats anormaux apparus en cours de traitement (de grades 3 ou 4) observés chez les patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral antérieur (analyse à la semaine 96)			
Paramètre de laboratoire avec un résultat anormal	Critère de toxicité DAIDS	Données regroupées des essais TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE)	
		EDURANT® + TB n = 686	Éfavirenz + TB n = 682
HÉMATOLOGIE			
Hémoglobine diminuée	< 4,5 mmol/L < 7,4 g/dL	0,1 %	0,6 %
Plaquettes diminuées	< 49 999 /mm ³ < 49 999 x 10 ⁹ /L	0,1 %	0,3 %
Globules blancs diminués	< 1 499 /mm ³ < 1,499 giga/L	1,2 %	1,0 %
BIOCHIMIE			
Créatinine augmentée	> 1,8 X LSN	0,1 %	0,1 %
ASAT augmentée	> 5,0 X LSN	2,3 %	3,3 %
ALAT augmentée	> 5,0 X LSN	1,6 %	3,7 %
Bilirubine augmentée	> 2,5 X LSN	0,7 %	0,3 %
Amylase pancréatique augmentée	> 2 X LSN	3,8 %	4,8 %
Lipase augmentée	> 3 X LSN	0,9 %	1,6 %
Cholestérol total augmenté (à jeun) ^Ω	> 7,77 mmol/L > 300 mg/dL	0,1 %	3,3 %
Cholestérol LDL augmenté (à jeun) ^Ω	≥ 4,91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	1,5 %	5,3 %
Triglycéridémie augmentée (à jeun) ^Ω	≥ 8,49 mmol/L ≥ 751 mg/dL	0,6%	3,3 %

Tableau 3 : Certains résultats anormaux apparus en cours de traitement (de grades 3 ou 4) observés chez les patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral antérieur (analyse à la semaine 96)			
Paramètre de laboratoire avec un résultat anormal	Critère de toxicité DAIDS	Données regroupées des essais TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE)	
		EDURANT® + TB n = 686	Éfavirenz + TB n = 682
TB = traitement de base; LSN = limite supérieure de la normale n = nombre total de sujets par groupe de traitement ^Ω $p \leq 0,001$ selon le test exact de Fisher (différence quant aux anomalies de grade 3 et 4 entre les deux groupes de traitement). Remarque : Les pourcentages ont été calculés pour le nombre de sujets ayant des résultats pour l'analyte en question.			

Fonction surrénalienne

Lors d'une analyse des données regroupées des essais cliniques de phase III, la variation moyenne globale du taux de cortisol basal, par rapport au début du traitement, a révélé une diminution de 13,1 nmol/L dans le groupe traité par EDURANT® et une augmentation de 9,0 nmol/L dans le groupe traité par éfavirenz (groupe témoin) à la semaine 48. À la semaine 96, la variation moyenne globale du taux de cortisol basal par rapport au début du traitement montrait une diminution de 19,1 nmol/L dans le groupe traité par EDURANT® et une diminution de 0,6 nmol/L dans le groupe traité par éfavirenz. Aux semaines 48 et 96, la variation moyenne des taux de cortisol stimulé par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par rapport au début du traitement était inférieure dans le groupe traité par EDURANT® (+ 16,5 ± 6,14 nmol/L et + 18,4 ± 8,36 nmol/L, respectivement) que dans le groupe traité par éfavirenz (+ 58,1 ± 6,66 nmol/L et + 54,1 ± 7,24 nmol/L, respectivement). Aux semaines 48 et 96, les valeurs moyennes des taux de cortisol basal et de cortisol stimulé par l'ACTH étaient dans l'intervalle normal. Dans l'ensemble, aucun effet indésirable grave, décès ou abandon du traitement pouvant clairement être attribué à une insuffisance surrénalienne n'a été observé.

Taux de créatinine sérique

D'après les données regroupées des essais de phase III, une augmentation du taux de créatinine sérique a été observée au cours des 96 semaines de traitement par EDURANT®. Cette augmentation est survenue la plupart du temps durant les quatre premières semaines, avec une variation moyenne après 96 semaines de traitement de 0,1 mg/dL (intervalle : de - 0,3 mg/dL à 0,6 mg/dL). Les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée qui ont participé à l'essai ont présenté une augmentation du taux de créatinine sérique similaire à celle observée chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Ces variations ne sont pas considérées comme étant pertinentes sur le plan clinique et aucun sujet n'a abandonné le traitement en raison d'une augmentation du taux de créatinine sérique. Des élévations du taux de créatinine sérique sont survenues, peu importe le traitement de base par des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (IN(t)TI).

Taux de lipides sériques

Les variations par rapport au départ des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL, de cholestérol HDL et de triglycérides sont présentées au Tableau 4. Les variations moyennes par rapport au départ étaient plus petites dans le groupe sous EDURANT® que dans le groupe recevant le comparateur (éfavirenz). La portée de ces résultats n'a pas été démontrée.

Tableau 4 : Variations des taux de lipides sériques apparues entre le début du traitement et la semaine 96 chez les patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités^a (à jeun); données regroupées des essais de phase III, TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE)

Paramètres lipidiques	EDURANT [®] + TB ^b N ^c = 686				Éfavirenz + TB N ^c = 682			
	n ^d	Départ	Semaine 96		n ^d	Départ	Semaine 96	
		Moyenne mg/dL	Moyenne mg/dL	Variation moyenne ^e mg/dL		Moyenne mg/dL	Moyenne mg/dL	Variation moyenne ^e mg/dL
Cholestérol total ^f	546	161	166	5	507	160	187	28
Cholestérol-HDL ^f	545	41	46	4	505	40	51	11
Cholestérol-LDL ^f	543	96	98	1	503	95	109	14
Triglycérides ^f	546	122	116	-6	507	130	141	11

a : Exclut les sujets ayant reçu des agents hypolipidémiants pendant la période de traitement.

b : TB = traitement de base.

c : N = nombre de patients dans les groupes de traitement.

d : n = nombre de patients pour lesquels on dispose de valeurs de départ et de valeurs à la semaine 96.

e : La variation par rapport au départ est la moyenne des variations intra-patient par rapport au début de l'étude pour les patients dont on dispose de valeurs de départ et de valeurs à la semaine 96.

f : Valeur $p < 0,001$, test de Wilcoxon pour la comparaison entre traitements (EDURANT[®] + TB p/r à éfavirenz + TB) de la variation par rapport au départ.

HDL = lipoprotéine de haute densité. Cholestérol HDL = cholestérol associé à la lipoprotéine de haute densité.

LDL = lipoprotéine de basse densité. Cholestérol LDL = cholestérol associé à la lipoprotéine de basse densité.

Effets sur les os

Des tests DXA (absorptiométrie biphotonique à rayons X) ont été effectués au cours de sous-études réalisées dans le cadre des essais cliniques de phase III, principalement afin d'évaluer les variations quant à la répartition du tissu adipeux. Les variations de la densité minérale osseuse et du contenu minéral osseux ont également été évaluées. Dans les deux groupes de traitement, une diminution médiane légère mais statistiquement significative de la densité minérale osseuse (1,4 % et 1,5 % dans le groupe EDURANT[®] et 1,4 % et 1,5 % dans le groupe éfavirenz [groupe témoin] aux semaines 48 et 96, respectivement) et du contenu minéral osseux (1,8 % et 2,1 % dans le groupe EDURANT[®] et 2,0 % et 2,5 % dans le groupe éfavirenz aux semaines 48 et 96, respectivement) a été observée par rapport aux valeurs de départ. Ces différences n'ont pas été considérées comme pertinentes sur le plan clinique. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement.

Redistribution du tissu adipeux

Après évaluation des tests DXA durant la sous-étude, les deux groupes de traitement ont présenté une augmentation médiane légère mais statistiquement significative de la masse adipeuse au niveau des membres (11,6 % dans le groupe EDURANT[®] et 10,9 % dans le groupe témoin [éfavirenz]), de la masse adipeuse au niveau du tronc (15,5 % et 13,9 %, respectivement) et de la masse adipeuse totale (13,5 % et 11,4 %, respectivement) à la

semaine 96 par rapport aux valeurs de départ. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C qui recevaient EDURANT[®], l'incidence d'une élévation du taux d'enzymes hépatiques était plus importante que chez ceux sans co-infection. Pour ce qui est de l'exposition pharmacocinétique à la rilpivirine, les patients co-infectés avaient des résultats comparables à ceux des patients sans co-infection.

Résultats électrocardiographiques

Dans le cadre d'une analyse des données regroupées de deux essais cliniques de phase III menés auprès de patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral antérieur qui ont reçu EDURANT[®] à 25 mg une fois par jour ou le traitement témoin (éfavirenz), on a démontré une augmentation moyenne statistiquement significative de l'intervalle QTc aux semaines 48 et 96 par rapport au départ. Au cours du traitement par EDURANT[®], la variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs de départ a augmenté jusqu'à la semaine 48 sans atteindre de plateau et est restée stable entre les semaines 48 et 96 (11,4 ms [IC à 95 % 10,1 à 12,8] et 12,4 ms [IC à 95 % 11 à 13,7], respectivement). Ces essais ont exclu les patients présentant des facteurs de risque pro-arythmique élevé. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui allongent l'intervalle QT; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effet sur l'électrocardiogramme**).

7.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants

Effets indésirables liés au médicament observés dans un essai clinique mené chez des enfants (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg)

L'évaluation de l'innocuité repose sur l'analyse à la semaine 48 de l'essai TMC278-C213, un essai ouvert, de phase II et à un seul groupe, au cours duquel 36 patients âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par un agent antirétroviral, ont reçu EDURANT[®] (25 mg 1 fois par jour) en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La durée médiane de l'exposition était de 63,5 semaines. Aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament. Aucun EIM différent de ceux observés chez les adultes n'a été identifié.

Des EIM ont été rapportés chez dix-neuf sujets pédiatriques (52,8 %). La plupart des EIM étaient de grade 1 ou 2. Les EIM les plus fréquents (tous les grades, chez au moins deux sujets) étaient céphalée (19,4 %), dépression (19,4 %), somnolence (13,9 %), nausée (11,1 %), étourdissements (8,3 %), douleur abdominale (8,3 %), vomissements (5,6 %) et éruptions cutanées (5,6 %). Les anomalies de laboratoire observées étaient comparables à celles observées chez les adultes.

Fonction surrénalienne

À la semaine 48 de l'essai TMC278-C213, la variation moyenne générale par rapport aux valeurs initiales des concentrations de cortisol basal montrait une hausse de 1,59 (0,24; 2,93) microgrammes/dL.

Six des 30 (20 %) sujets dont le test de stimulation par l'ACTH à 250 microgrammes était

normal au départ ont présenté un résultat anormal à ce test (pic des concentrations de cortisol < 18,1 microgrammes/dL) durant l'essai. Le test de stimulation par l'ACTH à 250 microgrammes était anormal chez trois de ces sujets à la semaine 48. Dans l'ensemble, aucun effet indésirable grave, aucun décès ni aucun abandon du traitement n'a pu être attribué sans équivoque à l'insuffisance surrénale. On ignore la signification clinique des test anormaux de stimulation par l'ACTH à 250 microgrammes.

7.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Des effets indésirables ont été observés après la commercialisation du produit chez les patients qui recevaient un traitement comprenant de la rilpivirine. Étant donné que ces effets ont été signalés spontanément à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ni d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections rénales et génito-urinaires : syndrome néphrotique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères, dont le syndrome DRESS (éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux).

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

La rilpivirine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP3A). Les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A pourrait donc influencer sur la clairance de la rilpivirine. La coadministration d'EDURANT® (rilpivirine) et de médicaments qui induisent le CYP3A ou qui augmentent le pH gastrique peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine et une perte de réponse virologique, ainsi qu'une résistance possible à la rilpivirine ou à la classe antirétrovirale des INNTI. La coadministration d'EDURANT® et des médicaments qui inhibent le CYP3A risque d'augmenter les concentrations plasmatiques de rilpivirine.

8.2 Interactions médicament-médicament

Les médicaments dont l'administration concomitante avec EDURANT® est contre-indiquée sont répertoriés dans le Tableau 5. Ces recommandations reposent soit sur des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue de ces interactions et du risque de perte de l'effet thérapeutique.

Tableau 5 : Médicaments ne devant pas être coadministrés avec EDURANT®

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur la concentration de rilpivirine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Anticonvulsivants : carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital phénytoïne	↓ rilpivirine	EDURANT® est contre-indiqué en association avec ces anticonvulsivants puisque leur coadministration peut provoquer une diminution importante des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes du CYP3A). Il peut en résulter une perte d'effet thérapeutique d'EDURANT®, ainsi que le développement possible d'une résistance à EDURANT® et à d'autres INNTI.
Antimycobactériens : rifampicine ^{Ω†} rifapentine	↓ rilpivirine ↔ rifampicine ↔ rifapentine	EDURANT® est contre-indiqué en association avec la rifampicine ou la rifapentine car une coadministration peut provoquer une diminution importante des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Il peut en résulter une perte d'effet thérapeutique d'EDURANT®, ainsi que le développement possible d'une résistance à EDURANT® et à d'autres INNTI.
Glucocorticoïdes : dexaméthasone (systémique)	↓ rilpivirine ↔ dexaméthasone	EDURANT® est contre-indiqué en association avec la dexaméthasone systémique car une coadministration peut provoquer une diminution importante des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Il peut en résulter une perte de l'effet thérapeutique d'EDURANT®, ainsi que le développement possible d'une résistance à EDURANT® et à d'autres INNTI. On devrait envisager d'autres médicaments, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
Inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole ^{Ω†} lansoprazole rabéprazole pantoprazole esomeprazole	↓ rilpivirine ↓ oméprazole	EDURANT® est contre-indiqué en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons car une coadministration peut provoquer une diminution importante des concentrations plasmatiques de rilpivirine (augmentation du pH gastrique). Il peut en résulter une perte d'effet thérapeutique d'EDURANT®, ainsi que le développement possible d'une résistance à EDURANT® et à d'autres INNTI.
Produits à base de plantes : millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ rilpivirine	EDURANT® est contre-indiqué en association avec des produits contenant du millepertuis car une coadministration peut provoquer une diminution importante des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Il peut en résulter une perte d'effet thérapeutique d'EDURANT®, ainsi que le développement possible d'une résistance à EDURANT® et à d'autres INNTI.
<p>↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de changement ^Ω L'interaction entre EDURANT® et le médicament a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses montrées ici sont des prédictions. [†] Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose d'EDURANT® supérieure à la dose recommandée afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament coadministré. La recommandation posologique s'applique à la dose d'EDURANT® recommandée de 25 mg une fois par jour.</p>		

Les interactions médicamenteuses établies et potentiellement importantes avec EDURANT® sont présentées au Tableau 6. Ces recommandations sont fondées soit sur des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur les interactions attendues.

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en se basant sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur les interactions attendues (voir le Tableau 7 et le Tableau 8).

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur la concentration de rilpivirine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
didanosine ^{Q†}	↔ rilpivirine ↔ didanosine	Aucun ajustement de la dose d'EDURANT [®] n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré avec la didanosine. La didanosine doit être administrée à jeun, au moins deux heures avant ou au moins quatre heures après EDURANT [®] (qui doit être pris avec un repas).
Autres INTI (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine)	↔ rilpivirine ↔ autres INTI	Étant donné que les voies d'élimination de la rilpivirine et de ces autres INTI sont différentes, il ne devrait pas y avoir d'interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre ces médicaments et EDURANT [®] .
Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
INNTI (délavirdine)	↑ rilpivirine ↔ délavirdine	Il n'est pas recommandé de coadministrer EDURANT [®] avec des INNTI.
Autres INNTI (éfavirenz, étravirine, névirapine)	↓ rilpivirine ↔ autres INNTI	
Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs de la protéase (IP) – potentialisés (c.-à-d., coadministrés avec une faible dose de ritonavir) ou non potentialisés (c.-à-d. sans ritonavir)		
darunavir/ritonavir ^{Q†}	↑ rilpivirine ↔ darunavir potentialisé	L'utilisation concomitante d'EDURANT [®] et de l'association darunavir/ritonavir peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Un essai d'interaction entre la rilpivirine (150 mg die) et le darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg die) a démontré que le darunavir/ritonavir augmentait l'exposition moyenne à la rilpivirine de 2,3 fois, et de 2,7 fois à 3,8 fois chez un sous-groupe (31 %) des sujets. Il faut donc être prudent lorsqu'on administre ces médicaments avec EDURANT [®] .
lopinavir/ritonavir ^{Q†}	↑ rilpivirine ↔ lopinavir potentialisé	L'utilisation concomitante d'EDURANT [®] et de l'association lopinavir/ritonavir peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Un essai d'interaction entre la rilpivirine (150 mg die) et le lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg die) a démontré que le lopinavir/ritonavir augmentait de 1,52 fois l'exposition moyenne (ASC) à la rilpivirine. Il faut donc être prudent lorsqu'on administre ces médicaments avec EDURANT [®] .

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en se basant sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur les interactions attendues (voir le Tableau 7 et le Tableau 8).

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur la concentration de rilpivirine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Autres IP potentialisés (atazanavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	↑ rilpivirine ↔ IP potentialisé	L'utilisation concomitante d'EDURANT® avec des IP potentialisés peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). EDURANT® ne devrait pas influencer sur les concentrations plasmatiques des IP coadministrés.
IP non potentialisés (atazanavir, fosamprénavir, indinavir, nelfinavir)	↑ rilpivirine ↔ IP non potentialisé	L'utilisation concomitante d'EDURANT® avec des IP non potentialisés peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). EDURANT® ne devrait pas influencer sur les concentrations plasmatiques des IP coadministrés.
Agents antiviraux anti-VIH : Antagonistes du CCR5		
maraviroc	↔ rilpivirine ↔ maraviroc	Il ne devrait pas y avoir d'interaction médicamenteuse cliniquement pertinente lorsque EDURANT® est coadministré avec le maraviroc.
Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs du transfert de brins de l'intégrase		
raltégravir	↔ rilpivirine ↔ raltégravir	Aucun ajustement posologique n'est requis lorsque EDURANT® est administré avec le raltégravir.
Autres antiviraux		
ribavirine	↔ rilpivirine ↔ ribavirine	Il ne devrait pas y avoir d'interaction médicamenteuse cliniquement pertinente lorsque EDURANT® est coadministré avec la ribavirine.
siméprévir*	↔ rilpivirine ↔ siméprévir	Aucun ajustement posologique n'est requis, ni pour la rilpivirine, ni pour le siméprévir, lorsque EDURANT® est administré avec le siméprévir.
Autres agents		
Antiacides : antiacides (p. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)	↔ rilpivirine	La prudence est de mise lorsqu'on administre EDURANT® et des antiacides puisque cette coadministration peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (augmentation du pH gastrique). Les antiacides doivent uniquement être administrés au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après EDURANT®.
Antiarythmiques : digoxine	↔ rilpivirine ↔ digoxine	Aucun ajustement posologique n'est requis lorsque EDURANT® est administré avec la digoxine.
Antidiabétiques : metformine	↔ rilpivirine ↔ metformine	L'administration concomitante d'EDURANT® et de la metformine n'a entraîné aucune variation de la concentration plasmatique de metformine. Aucun ajustement posologique n'est requis lorsque EDURANT® est coadministré avec la metformine.
Antimycobactériens :	↓ rilpivirine	L'utilisation concomitante d'EDURANT® et de la rifabutine

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en se basant sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur les interactions attendues (voir le Tableau 7 et le Tableau 8).

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur la concentration de rilpivirine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
rifabutine ^{Qt}	↔ rifabutine	peut entraîner des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait causer une perte d'effet thérapeutique d'EDURANT [®] . En cas de coadministration d'EDURANT [®] avec de la rifabutine, la dose d'EDURANT [®] doit être augmentée de 25 mg une fois par jour (pour passer à 50 mg une fois par jour) tout au long de la coadministration. Lorsque cette coadministration est terminée, la dose d'EDURANT [®] doit être ramenée à 25 mg une fois par jour.
Antifongiques azolés : kétoconazole ^{Qt} fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	↑ rilpivirine ↓ kétoconazole	L'utilisation concomitante d'EDURANT [®] avec des antifongiques azolés peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (par inhibition des enzymes CYP3A). Un essai d'interaction entre la rilpivirine (150 mg die) et le kétoconazole (400 mg die) a démontré que le kétoconazole augmentait de 1,49 fois l'exposition moyenne à la rilpivirine. On s'attend à ce que l'utilisation concomitante d'EDURANT [®] avec d'autres antifongiques azolés entraîne une augmentation de l'exposition moyenne (ASC) à la rilpivirine (voir Médicaments qui allongent l'intervalle QT). Il faut donc être prudent lorsqu'on administre ces médicaments avec EDURANT [®] . Une surveillance clinique de toute recrudescence d'infection est recommandée lorsque des antifongiques azolés sont administrés avec EDURANT [®] .
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase atorvastatine ^{Qt} pravastatine rosuvastatine simvastatine	↔ rilpivirine ↔ atorvastatine	Aucun ajustement posologique n'est requis lorsque EDURANT [®] est administré avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.
Antagonistes des récepteurs H₂ : famotidine ^{Qt} cimétidine nizatidine ranitidine	↔ rilpivirine (famotidine prise 12 heures avant la rilpivirine) ↓ rilpivirine (famotidine prise 2 heures avant la rilpivirine) ↔ rilpivirine (famotidine prise 4 heures après la rilpivirine)	La prudence est de mise lorsqu'on administre EDURANT [®] et des antagonistes des récepteurs H ₂ puisque cette coadministration peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (augmentation du pH gastrique). Les antagonistes des récepteurs H ₂ doivent uniquement être administrés au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après EDURANT [®] .

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : des modifications de la posologie ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées en se basant sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur les interactions attendues (voir le Tableau 7 et le Tableau 8).

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur la concentration de rilpivirine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Antibiotiques macrolides : clarithromycine érythromycine	↑ rilpivirine ↔ clarithromycine ↔ érythromycine	L'utilisation concomitante d'EDURANT® avec de la clarithromycine ou de l'érythromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). On doit envisager d'autres médicaments tels que l'azithromycine lorsque cela est possible.
Analgésiques narcotiques : méthadone ^Ω	↓ méthadone R(-) ↓ méthadone S(+)	L'instauration d'une coadministration de méthadone et d'EDURANT® ne requiert aucun ajustement posologique. Cependant, il est recommandé d'exercer une surveillance clinique car il peut être nécessaire d'ajuster le traitement d'entretien par la méthadone chez certains patients.
Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil [†] tadalafil vardénafil	↔ sildénafil	Aucun ajustement posologique n'est requis lorsque EDURANT® est administré avec des inhibiteurs de la PDE-5 pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertension artérielle pulmonaire.
<p>↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de changement ^Ω L'interaction entre EDURANT® et le médicament a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses montrées ici sont des prédictions. [†] Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose d'EDURANT® supérieure à la dose recommandée afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament coadministré. La recommandation posologique s'applique à la dose d'EDURANT® recommandée de 25 mg une fois par jour.</p>		

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec EDURANT® et d'autres médicaments qui pourraient être utilisés en coadministration ou fréquemment utilisés comme agents d'essai afin de détecter les interactions pharmacocinétiques. Les effets de la coadministration d'autres médicaments sur les valeurs de la C_{max} , de l'ASC et de la C_{min} de rilpivirine sont résumés dans le Tableau 7 (effet d'autres médicaments sur EDURANT®). L'effet de la coadministration d'EDURANT® sur les valeurs de la C_{max} , de l'ASC et de la C_{min} des autres médicaments est résumé dans le Tableau 8 (effet d'EDURANT® sur d'autres médicaments).

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques de la <u>rilpivirine</u> en présence de médicaments coadministrés							
Médicament coadministré	Dose/schéma posologique		n	Exposition	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques de la <u>rilpivirine</u> avec et sans médicaments coadministrés (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
	Médicament coadministré	Rilpivirine			C_{max}	ASC	C_{min}
Coadministration avec des inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH							
Darunavir/ritonavir	800/100 mg die	150 mg die [†]	14	↑	1,79 (1,56 à 2,06)	2,30 (1,98 à 2,67)	2,78 (2,39 à 3,24)
Lopinavir/ritonavir (capsule molle)	400/100 mg b.i.d.	150 mg die [†]	15	↑	1,29 (1,18 à 1,40)	1,52 (1,36 à 1,70)	1,74 (1,46 à 2,08)
Coadministration avec des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse du VIH (INTI/INTI)							
Didanosine	400 mg die	150 mg die [†]	21	↔	1,00 (0,90 à 1,10)	1,00 (0,95 à 1,06)	1,00 (0,92 à 1,09)
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg die	150 mg die [†]	16	↔	0,96 (0,81 à 1,13)	1,01 (0,87 à 1,18)	0,99 (0,83 à 1,16)
Coadministration avec des inhibiteurs du transfert de brins de l'intégrase du VIH							
Raltégravir	400 mg b.i.d.	25 mg die	23	↔	1,12 (1,04 à 1,20)	1,12 (1,05 à 1,19)	1,03 (0,96 à 1,12)
Coadministration avec d'autres antiviraux							
Siméprévir	150 mg die	25 mg die	23	↔	1,04 (0,95 à 1,13)	1,12 (1,05 à 1,19)	1,25 (1,16 à 1,35)
Coadministration avec des médicaments autres que des antirétroviraux							
Acétaminophène	500 mg, dose unique	150 mg die [†]	16	↔	1,09 (1,01 à 1,18)	1,16 (1,10 à 1,22)	1,26 (1,16 à 1,38)
Atorvastatine	40 mg die	150 mg die [†]	16	↔	0,91 (0,79 à 1,06)	0,90 (0,81 à 0,99)	0,90 (0,84 à 0,96)
Éthinylœstradiol/noréthindrone	0,035 mg die/ 1 mg die	25 mg die	15	↔	↔ ^Ω	↔ ^Ω	↔ ^Ω
Famotidine	40 mg en dose unique prise 12 heures avant la rilpivirine	150 mg, dose unique [†]	24	↔	0,99 (0,84 à 1,16)	0,91 (0,78 à 1,07)	ND
Famotidine	40 mg en dose unique prise 2 heures avant la rilpivirine	150 mg, dose unique [†]	23	↓	0,15 (0,12 à 0,19)	0,24 (0,20 à 0,28)	ND
Famotidine	40 mg en dose unique prise	150 mg, dose unique [†]	24	↔	1,21 (1,06 à	1,13 (1,01 à 1,27)	ND

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques de la <u>rilpivirine</u> en présence de médicaments coadministrés							
Médicament coadministré	Dose/schéma posologique		n	Exposition	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques de la <u>rilpivirine</u> avec et sans médicaments coadministrés (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
	Médicament coadministré	Rilpivirine			C _{max}	ASC	C _{min}
	4 heures après la rilpivirine				1,39)		
Kétoconazole	400 mg die	150 mg die [†]	15	↑	1,30 (1,13 à 1,48)	1,49 (1,31 à 1,70)	1,76 (1,57 à 1,97)
Méthadone	60 à 100 mg die, dose individualisée	25 mg die	12	↔	↔ ^Ω	↔ ^Ω	↔ ^Ω
Oméprazole	20 mg die	150 mg die [†]	16	↓	0,60 (0,48 à 0,73)	0,60 (0,51 à 0,71)	0,67 (0,58 à 0,78)
Rifabutine	300 mg die	25 mg die	18	↓	0,69 (0,62 à 0,76)	0,58 (0,52 à 0,65)	0,52 (0,46 à 0,59)
Rifabutine	300 mg die	50 mg die [†]	18	↔	1,43 (1,30 à 1,56)	1,16 (1,06 à 1,26)	0,93 (0,85 à 1,01)
					(Par rapport à la rilpivirine (25 mg die), administrée seule)		
Rifampicine	600 mg die	150 mg die [†]	16	↓	0,31 (0,27 à 0,36)	0,20 (0,18 à 0,23)	0,11 (0,10 à 0,13)
Sildénafil	50 mg, dose unique	75 mg die [†]	16	↔	0,92 (0,85 à 0,99)	0,98 (0,92 à 1,05)	1,04 (0,98 à 1,09)

IC = intervalle de confiance; n = nombre maximal de sujets avec données; ND = non disponible;
↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = pas de changement; die = une fois par jour; b.i.d. = deux fois par jour
^Ω Comparaison en fonction de témoins historiques
[†] Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose d'EDURANT® supérieure à la dose recommandée (25 mg une fois par jour) afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament coadministré.

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments coadministrés en présence d'EDURANT®							
Médicament coadministré	Dose/schéma posologique		n	Exposition	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré avec et sans EDURANT® (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
	Médicament coadministré	Rilpivirine			C _{max}	ASC	C _{min}
Coadministration avec des inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH							
Darunavir/ritonavir	800/100 mg die	150 mg die [†]	15	↔	0,90 (0,81 à 1,00)	0,89 (0,81 à 0,99)	0,89 (0,68 à 1,16)
Lopinavir/ritonavir (capsule molle)	400/100 mg b.i.d.	150 mg die [†]	15	↔	0,96 (0,88 à 1,05)	0,99 (0,89 à 1,10)	0,89 (0,73 à 1,08)
Coadministration avec des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI/INTI) du VIH							
Didanosine	400 mg die	150 mg die [†]	13	↔	0,96 (0,80 à 1,14)	1,12 (0,99 à 1,27)	ND
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg die	150 mg die [†]	16	↑	1,19 (1,06 à 1,34)	1,23 (1,16 à 1,31)	1,24 (1,10 à 1,38)
Coadministration avec des inhibiteurs du transfert de brins de l'intégrase du VIH							
Raltégravir	400 mg b.i.d.	25 mg die	23	↑	1,10 (0,77 à 1,58)	1,09 (0,81 à 1,47)	1,27 (1,01 à 1,60)
Coadministration avec d'autres antiviraux							
Siméprévir	150 mg die	25 mg die	21	↔	1,10 (0,97 à 1,26)	1,06 (0,94 à 1,19)	0,96 (0,83 à 1,11)
Coadministration avec des médicaments autres que des antirétroviraux							
Acétaminophène	500 mg, dose unique	150 mg die [†]	16	↔	0,97 (0,86 à 1,10)	0,91 (0,86 à 0,97)	ND
Atorvastatine	40 mg die	150 mg die [†]	16	↔	1,35 (1,08 à 1,68)	1,04 (0,97 à 1,12)	0,85 (0,69 à 1,03)
Digoxine	0,5 mg, dose unique	25 mg die	22	↔	1,06 (0,97 à 1,17)	0,98 (0,93 à 1,04) [#]	ND
Éthinylœstradiol	0,035 mg die	25 mg die	17	↔	1,17 (1,06 à 1,30)	1,14 (1,10 à 1,19)	1,09 (1,03 à 1,16)
Noréthindrone	1 mg die		17	↔	0,94 (0,83 à 1,06)	0,89 (0,84 à 0,94)	0,99 (0,90 à 1,08)
Kétoconazole	400 mg die	150 mg die [†]	14	↓	0,85 (0,80 à 0,90)	0,76 (0,70 à 0,82)	0,34 (0,25 à 0,46)
Méthadone R(-)	60 à 100 mg die, dose individualisée	25 mg die	13	↓	0,86 (0,78 à 0,95)	0,84 (0,74 à 0,95)	0,78 (0,67 à 0,91)

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments coadministrés en présence d'EDURANT®							
Médicament coadministré	Dose/schéma posologique		n	Exposition	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré avec et sans EDURANT® (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
	Médicament coadministré	Rilpivirine			C _{max}	ASC	C _{min}
Méthadone S(+)			13	↓	0,87 (0,78 à 0,97)	0,84 (0,74 à 0,96)	0,79 (0,67 à 0,92)
Metformine	850 mg, dose unique	25 mg die	20	↔	1,02 (0,95 à 1,10)	0,97 (0,90 à 1,06)	ND
Oméprazole	20 mg die	150 mg die [†]	15	↓	0,86 (0,68 à 1,09)	0,86 (0,76 à 0,97)	ND
Rifabutine	300 mg die	150 mg die [†]	17	↔	1,03 (0,93 à 1,14)	1,03 (0,97 à 1,09)	1,01 (0,94 à 1,09)
25-O-désacétyl-rifabutine			17	↔	1,07 (0,98 à 1,17)	1,07 (1,02 à 1,11)	1,12 (1,03 à 1,22)
Rifampicine	600 mg die	150 mg die [†]	16	↔	1,02 (0,93 à 1,12)	0,99 (0,92 à 1,07)	ND
25-désacétyl-rifampicine			16	↔	1,00 (0,87 à 1,15)	0,91 (0,77 à 1,07)	ND
Sildénafil	50 mg, dose unique	75 mg die [†]	16	↔	0,93 (0,80 à 1,08)	0,97 (0,87 à 1,08)	ND

IC = intervalle de confiance; n = nombre maximal de sujets avec données; ND = non disponible;
↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = pas de changement; die = une fois par jour; b.i.d. = deux fois par jour
[†] Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose d'EDURANT® supérieure à la dose recommandée (25 mg une fois par jour) afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament coadministré.
ASC_(0-t) = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à la dernière concentration mesurable

8.3 Interactions médicament-aliment

L'exposition à la rilpivirine était inférieure d'environ 40 % lorsque EDURANT® était pris à jeun comparativement à une prise avec un repas à teneur calorique standard (533 kcal) ou un repas riche en matières grasses et en calories (928 kcal). Lorsque EDURANT® n'était administré qu'avec une boisson nutritive riche en protéines, l'exposition était de 50 % moins élevée que lorsqu'il était pris avec un repas. **Ces diminutions des concentrations plasmatiques de rilpivirine peuvent entraîner une perte de réponse virologique et possiblement une résistance à EDURANT® et à la classe antirétrovirale des INNTI.**

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent inhiber l'activité enzymatique du CYP3A et sont à éviter pendant le traitement par EDURANT®.

8.4 Interactions médicament- plante médicinale

EDURANT® ne doit pas être utilisé en association avec des produits contenant du millepertuis car une telle coadministration peut provoquer des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Il peut en résulter une perte d'effet thérapeutique d'EDURANT® (voir **Interactions médicament-médicament**, Tableau 5).

8.5 Interactions médicament-examens de laboratoire

Des interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

8.6 Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Il existe peu d'information sur le potentiel d'interaction pharmacodynamique entre la rilpivirine et les médicaments qui allongent l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme. Lors d'une étude de phase I menée auprès de sujets en bonne santé, la rilpivirine à raison de 75 mg et 300 mg une fois par jour a augmenté l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme.

EDURANT® est un substrat du CYP3A4. Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent augmenter les taux plasmatiques de rilpivirine. Parmi les médicaments qui inhibent le CYP3A4, notons (sans s'y limiter) l'indinavir, le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir, les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole), la clarithromycine, l'érythromycine et la télichromycine. Il faut faire preuve de prudence si on doit utiliser ces médicaments avec EDURANT®.

La prudence s'impose lorsqu'on administre EDURANT® avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes, notamment (mais sans s'y limiter) les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et autres diurétiques apparentés; les laxatifs et les lavements; l'amphotéricine B; les corticostéroïdes à doses élevées.

EDURANT® doit être utilisé avec prudence s'il est associé à un médicament présentant un risque avéré d'entraîner des torsades de pointes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

La rilpivirine est un INNTI du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) de la classe des diarylpyrimidines. L'activité de la rilpivirine est médiée par l'inhibition non concurrentielle de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérases cellulaires humaines α , β ou γ .

9.2 Pharmacodynamie

Effet sur l'électrocardiogramme : L'effet d'EDURANT® (rilpivirine) sur l'intervalle QTc à l'ECG a fait l'objet de deux études de phase I auprès de volontaires adultes en bonne santé. EDURANT® a été évalué à la dose thérapeutique recommandée de 25 mg die dans le cadre d'une étude en trois phases à double placebo, randomisée et contrôlée à double insu par placebo et par témoin actif, et menée auprès de volontaires adultes en bonne santé (n = 60; 35 M/25 F) avec 13 enregistrements d'ECG sur 24 heures le jour 11 du traitement (état

d'équilibre). EDURANT® à 25 mg die n'a pas été associé à un effet statistiquement significatif ou cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc. EDURANT® à 75 mg die et à 300 mg die a été évalué par une étude en trois phases à double placebo, randomisée et contrôlée à double insu par placebo et par témoin actif, et menée auprès de volontaires adultes en bonne santé (n = 41, 22 F/19 M) avec 13 enregistrements d'ECG sur 24 heures le jour 1 et le jour 11 du traitement. Le jour 11 du traitement (état d'équilibre), l'allongement moyen maximal de l'intervalle QTc (corrigé selon les valeurs de départ et le placebo) a été de 10,7 ms (IC à 90 % : 6,1 à 15,3) dans le groupe traité à 75 mg die, et de 23,3 ms (IC à 90 % : 18,0 à 28,7) 4,5 heures après l'administration dans le groupe traité à 300 mg die.

Quant aux effets du traitement à long terme sur l'intervalle QTc chez les patients de la population cible, voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats électrocardiographiques**. Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui allongent l'intervalle QT**.

Pharmacologie liée à l'innocuité

L'inhibition des courants potassiques en fonction des concentrations par rapport au départ, qui est impliquée dans la repolarisation du potentiel d'action cardiaque et dans l'allongement de l'intervalle QT, a été analysée dans des préparations d'échantillons du mur ventriculaire gauche de lapins sous perfusion artérielle dans le cadre d'études pharmacologiques *in vitro* sur l'innocuité.

Lors d'une épreuve immuno-chimio-luminescente, la rilpivirine, à des concentrations nominales de 3,7 et 11,0 µg/mL, a diminué l'expression en surface des canaux potassiques hERG de 29 % et de 36 %, respectivement.

9.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des sujets de 12 ans et plus infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. L'exposition à la rilpivirine était généralement plus faible chez les sujets infectés par le VIH-1 que chez les sujets en bonne santé.

Tableau 9 : Estimations pharmacocinétiques de population pour la rilpivirine à 25 mg une fois par jour chez des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral antérieur (données regroupées d'essais de phase III à la semaine 48)	
Paramètre	25 mg de rilpivirine (une fois par jour) n = 679
ASC_{24h} (ng·h/mL)	
Moyenne ± écart-type	2 397 ± 1 032
Médiane (fourchette)	2 204 (482 à 8 601)
C_{0h} (ng/mL)	
Moyenne ± écart-type	80 ± 37
Médiane (fourchette)	74 (1 à 300)

Absorption: Après administration orale, la concentration plasmatique maximale de la rilpivirine est généralement obtenue en quatre à cinq heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 11 jours environ. On a observé chez un certain nombre de sujets en bonne santé de multiples pics d'absorption et/ou une augmentation de l'absorption entre 12 heures et 24 heures après l'administration de la dose. Les mécanismes à l'origine de ces phénomènes sont inconnus. La biodisponibilité orale absolue d'EDURANT® (rilpivirine) est inconnue.

Effet de la nourriture sur l'absorption

L'exposition à la rilpivirine était inférieure d'environ 40 % lorsque EDURANT® était pris à jeun comparativement à une prise avec un repas à teneur calorique standard (533 kcal) ou un repas riche en matières grasses et en calories (928 kcal). Lorsque EDURANT® n'était administré qu'avec une boisson nutritive riche en protéines, l'exposition était 50 % moins élevée que lorsqu'il était pris avec un repas. Par conséquent, pour avoir une exposition optimale, EDURANT® doit être pris avec un repas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Distribution : La rilpivirine se lie aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine, à environ 99,7 % *in vitro*. La distribution de la rilpivirine dans des compartiments autres que le plasma (p. ex. le liquide céphalorachidien, les sécrétions de l'appareil génital) n'a pas été évaluée chez l'être humain.

Métabolisme : Les expériences *in vitro* montrent que la rilpivirine subit principalement une métabolisation oxydative médiée par le système enzymatique 3A du cytochrome P450 (CYP).

Élimination : La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après l'administration orale d'une dose unique de rilpivirine marquée au carbone 14, on retrouvait en moyenne 85 % et 6,1 % de la radioactivité dans les selles et l'urine, respectivement. Dans les selles, la rilpivirine inchangée correspondait à 25 % en moyenne de la dose administrée. Seules des traces de rilpivirine inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : Les paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les sujets pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans, infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par un agent antirétroviral, qui ont reçu EDURANT® à 25 mg une fois par jour étaient comparables aux paramètres pharmacocinétiques observés chez les adultes, infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par un agent antirétroviral, qui ont reçu EDURANT® à 25 mg une fois par jour. Le poids corporel n'a pas eu d'impact clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les sujets pédiatriques dans l'essai C213 (33 à 93 kg).

L'innocuité et l'efficacité d'EDURANT® chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Personne âgées : Les études cliniques sur EDURANT® n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement était différente de celle des sujets adultes de moins de 65 ans. EDURANT® doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Sexe : L'analyse pharmacocinétique de la rilpivirine dans une population de patients infectés par le VIH-1 n'a indiqué aucune différence cliniquement pertinente quant à la pharmacocinétique de la rilpivirine entre les hommes et les femmes.

Âge : L'analyse pharmacocinétique de la rilpivirine dans une population de patients infectés par le VIH-1 n'a indiqué aucune différence cliniquement pertinente quant à la pharmacocinétique de la rilpivirine entre les sujets âgés de 18 à 78 ans (l'analyse n'ayant inclus que deux sujets de plus de 65 ans).

Femmes enceintes ou qui allaitent :

Grossesse et postpartum

L'exposition à la rilpivirine totale après la prise de rilpivirine à raison de 25 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral était plus faible pendant la grossesse (et similaire au cours des 2^e et 3^e trimestres) que durant le postpartum (voir le Tableau 10). La diminution des paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine non liée (c.-à-d. active), observée pendant la grossesse par rapport au postpartum, a été moins prononcée que dans le cas de la rilpivirine totale.

Chez les femmes recevant la rilpivirine à raison de 25 mg une fois par jour pendant le 2^e trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles (chez la même patiente) de C_{\min} , d'ASC_{24h} et de C_{\min} pour la rilpivirine totale étaient, respectivement, 21 %, 29 % et 35 % inférieures à celles des valeurs mesurées pendant le postpartum; au cours du 3^e trimestre de grossesse, les valeurs de C_{\max} , d'ASC_{24h} et de C_{\min} étaient, respectivement, de 20 %, de 31 % et de 42 % inférieures à celles des valeurs mesurées pendant le postpartum.

Tableau 10 : Données pharmacocinétiques pour la rilpivirine totale après l'administration de rilpivirine à raison de 25 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, durant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse et durant le postpartum

Paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine totale (moyenne ± É.T., t _{max} : médiane [fourchette])	Postpartum (6 à 12 semaines après l'accouchement) (n = 11)	2 ^e trimestre de la grossesse (n = 15)	3 ^e 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 à 25,08)	4,00 (1,00 à 9,00)	4,00 (2,00 à 24,93)
ASC _{24h} , ng•h/mL	2 714 ± 1 535	1 792 ± 711	1 762 ± 662

Origine ethnique : Une analyse pharmacocinétique de population portant sur la rilpivirine chez les patients infectés par le VIH a indiqué que la race n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la rilpivirine.

Insuffisance hépatique : La rilpivirine est métabolisée et éliminée principalement par le foie. Dans une étude comparant huit sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à huit témoins appariés, et huit sujets atteints d'insuffisance hépatique modéré (classe B de Child-Pugh) à huit témoins appariés, l'exposition sous des doses multiples de rilpivirine était supérieure de 47 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et de 5 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée. EDURANT[®] n'a pas été étudié chez des sujets présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Co-infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

Une analyse pharmacocinétique de population indiquait qu'une co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rilpivirine.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination de la rilpivirine par voie rénale est négligeable. Par conséquent, l'incidence de l'insuffisance rénale sur l'élimination de la rilpivirine

devrait être minime. Comme 99,7 % de la rilpivirine est lié au plasma, il est peu probable qu'elle soit éliminée de façon significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés EDURANT® (rilpivirine) entre 15 et 30 °C. Les garder dans leur flacon d'origine à l'abri de la lumière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

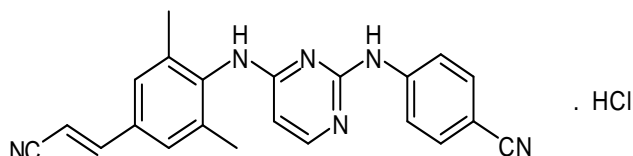
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de rilpivirine
Nom chimique : monochlorhydrate de 4-[[4-[[4-[(E)-2-cyanoéthényl]-2,6-diméthylphényl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile

Formule et masses moléculaires : $C_{22} H_{18} N_6 \cdot HCl$
402,88 – chlorhydrate de rilpivirine
366,42 – rilpivirine

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de rilpivirine est une poudre de couleur blanche à blanchâtre.
Solubilité : Le chlorhydrate de rilpivirine est pratiquement insoluble dans l'eau dans une large gamme de pH.
pKa : Le pKa est de 5,6 (fraction pyrimidine).

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Méthodologies et données démographiques

Patients adultes n'ayant jamais été traités

Études TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE)

Les preuves de l'efficacité d'EDURANT® (rilpivirine) sont fondées sur des analyses des données à 48 et à 96 semaines de deux essais de phase III menés auprès de sujets adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral antérieur (Tableau 11). Une efficacité

concordante a été observée dans chaque essai, démontrant la non-infériorité d'EDURANT® par rapport au traitement par éfavirenz.

La participation aux essais a été réservée aux sujets ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 \geq 5 000 copies/mL et ayant fait l'objet d'une détermination de la sensibilité aux INtI et de l'absence de mutations associées à une résistance (MAR) spécifiquement aux INNTI. Le Tableau 11 présente un résumé des traitements.

Tableau 11 : Méthodologie de l'étude, posologie et administration au sein des groupes de traitement et de témoin actif, et type de traitement de base utilisé chez les patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral dans le cadre des études TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE)		
Étude	EDURANT® + TB	Éfavirenz + TB (témoin)
TMC278-C209 (ECHO) <i>Phase III, randomisée, contrôlée par témoin actif, à double insu, multicentrique.</i>	EDURANT®^a à 25 mg (par voie orale) une fois par jour TB^c, fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) plus emtricitabine (FTC)	Éfavirenz^b à 600 mg (par voie orale) une fois par jour TB^c, fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) plus emtricitabine (FTC)
TMC278-C215 (THRIVE) <i>Phase III, randomisée, contrôlée par témoin actif, à double insu, multicentrique.</i>	EDURANT®^a à 25 mg (par voie orale) une fois par jour TB^d, fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) plus emtricitabine (FTC), ou ● Zidovudine (ZDV) plus lamivudine (3TC), ou ● Abacavir (ABV) plus lamivudine (3TC)	Éfavirenz^b à 600 mg (par voie orale) une fois par jour TB^d, fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) plus emtricitabine (FTC) ou ● Zidovudine (ZDV) plus lamivudine (3TC) ou ● Abacavir (ABV) plus lamivudine (3TC)
a : Consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION D'EDURANT® pour obtenir des directives complètes sur l'utilisation clinique. b : Consulter la monographie de SUSTIVA (éfavirenz) pour obtenir de plus amples renseignements. c : TB = traitement de base. Consulter la monographie de TRUVADA ou les monographies individuelles d'EMTRIVA ou de VIREAD pour obtenir des directives complètes sur la posologie et l'administration des traitements de base. d : TB = traitement de base. Le choix du traitement de base a été déterminé par l'investigateur. Consulter les monographies des médicaments individuels pour obtenir des directives complètes sur la posologie et l'administration.		

Dans le cadre des analyses regroupées de TMC278-C209 et TMC278-C215, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie au début de l'étude étaient réparties entre le groupe recevant EDURANT® et celui recevant l'éfavirenz (témoin) (Tableau 12).

Tableau 12 : Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la maladie au début de l'étude chez les patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral dans le cadre des études TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE), analyse regroupée		
	Données regroupées des essais TMC278-C209 et TMC278-C215	
	EDURANT® + TB n = 686	Éfavirenz + TB n = 682
Caractéristiques démographiques		
Âge moyen, ans (intervalle)	36 (18 à 78)	36 (19 à 69)
Sexe		
Masculin	76 %	76 %
Féminin	24 %	24 %
Race		
Blanche	61 %	60 %
Noire ou afro-américaine	24 %	23 %
Asiatique	11 %	14 %
Autres	2 %	2 %
Demande de renseignement non autorisée en vertu des règlements locaux	1%	1 %
Caractéristiques de la maladie au début de l'étude		
Taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 (intervalle), Log ₁₀ copies/mL	5,0 (2 à 7)	5,0 (3 à 7)
Pourcentage de patients présentant une charge virale plasmatique au départ		
≤ 100 000	54 %	48 %
> 100 000 à ≤ 500 000	36 %	40 %
> 500 000	10 %	12 %
Numération médiane de cellules CD4+ au début de l'étude (intervalle), cellules/mm ³	249 (1 à 888)	260 (1 à 1 137)
Pourcentage de patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B/C	7 %	10 %
Pourcentage de patients recevant les traitements de base suivants :		
• fumarate de ténofovir disoproxil plus emtricitabine	80 %	80 %
• zidovudine plus lamivudine	15 %	15 %
• abacavir plus lamivudine	5 %	5 %
TB = traitement de base		

12.2 Résultats

Le Tableau 13 fait état de l'efficacité aux semaines 48 et 96 d'après les données regroupées des études TMC278-C209 et TMC278-C215 chez les sujets du groupe EDURANT® et les sujets du groupe éfavirenz. Le taux de réponse (charge virale inférieure au seuil de détection [taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL] confirmée) à la semaine 96 était comparable entre le groupe EDURANT® et le groupe éfavirenz. À la semaine 96, l'incidence d'échec virologique était supérieure dans le groupe EDURANT® par rapport au groupe éfavirenz. Cependant, la plupart des échecs virologiques ont été observés au cours des 48 premières semaines de traitement.

Les abandons en raison d'événements indésirables ont été plus nombreux dans le groupe éfavirenz que dans le groupe EDURANT®.

Tableau 13 : Résultats virologiques du traitement randomisé dans le cadre des essais TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE) auprès d'adultes (analyse regroupée aux semaines 48 et 96; ITT-DAPRV^a)				
Résultats	Résultats à la semaine 48		Résultats à la semaine 96	
	EDURANT® + TB n = 686	Éfavirenz + TB n = 682	EDURANT® + TB n = 686	Éfavirenz + TB n = 682
Charge virale inférieure au seuil de détection confirmée (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) ^{bc}				
Tous sujets confondus	84,3 %	82,3 %	77,6 %	77,6 %
≤ 100 000	90,2 %	83,6 %	84,0 %	79,9 %
> 100 000	77,4 %	81,0 %	70,1 %	75,4 %
Échec virologique^e				
Tous sujets confondus	9,0 %	4,8 %	11,5 %	5,9 %
≤ 100 000	3,8 %	3,3 %	5,7 %	3,6 %
> 100 000	15,1 %	6,3 %	18,2 %	7,9 %
Décès	0,1 %	0,4 %	0,1 %	0,9 %
Abandon en raison d'événements indésirables (EI)	2,0 %	6,7 %	3,8 %	7,6 %
Abandon pour des raisons autres que des EI ^d	4,5 %	5,7 %	7,0 %	8,1 %
<p>n = nombre total de sujets par groupe de traitement TB = traitement de base a : En intention de traiter – délai avant la perte de réponse virologique b : Sujets ayant obtenu une réponse virologique (deux charges virales consécutives < 50 copies/mL) et l'ayant maintenue jusqu'à la semaine 48/96. c : Différence prévue des taux de réponse (IC à 95 %) à la semaine 48 : 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) et à la semaine 96 : -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); valeurs <i>p</i> pour les deux < 0,0001 (non-infériorité avec une marge de 12 %) selon le modèle de régression logistique comprenant les facteurs de stratification et l'étude. d : Par exemple, perdu de vue au suivi, non-observance, retrait du consentement e : Échec virologique observé dans le cadre d'une analyse regroupée sur l'efficacité : comprend les sujets qui ont présenté un effet rebond (charge virale confirmée ≥ 50 copies/mL après avoir répondu au traitement) ou qui n'ont jamais obtenu de suppression virale (aucune charge virale confirmée < 50 copies/mL, alors qu'ils étaient sous traitement ou après l'arrêt du traitement en raison d'une absence ou d'une perte d'efficacité).</p>				

À la semaine 48, la variation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ était de 192 cellules/mm³ pour les sujets traités par EDURANT® et de 176 cellules/mm³ pour les sujets traités par l'éfavirenz dans l'analyse regroupée des essais ECHO et THRIVE [différence estimée entre les traitements (IC à 95 %) : 18,0 (2,2;33,7)].

À la semaine 96, la variation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ était de 228 cellules/mm³ pour les sujets traités par EDURANT® et de 219 cellules/mm³ pour les sujets traités par l'Éfavirenz [différence estimée entre les traitements (IC à 95 %) : 11,3 (-6,8; 29,4)].

Une analyse de sous-groupes de la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, DAPRV) aux semaines 48 et 96 en fonction des INTI du traitement de base et du nombre de cellules CD4+, ainsi qu'une analyse de sous-groupes de l'échec virologique en fonction du nombre de cellules CD4+ (données regroupées des essais TMC278-C209 et TMC278-C215) est présentée au Tableau 14.

Tableau 14 : Résultats de sous-groupes (ITT-DAPRV) à la semaine 48 (primaire) et à la semaine 96 dans le cadre des essais regroupés TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE) auprès d'adultes, en fonction des INTI du traitement de base et du nombre de cellules CD4+ au départ				
	Résultats à la semaine 48 ARN du VIH (< 50 copies/mL)		Résultats à la semaine 96 ARN du VIH (< 50 copies/mL)	
Variable	EDURANT® + TB N = 686 n/N (%)	Éfavirenz + TB N = 682 n/N (%)	EDURANT® + TB N = 686 n/N (%)	Éfavirenz + TB N = 682 n/N (%)
Réponse virologique en fonction des INTI du traitement de base				
fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine	459/550 (83,5)	450/546 (82,4)	423/550 (76,9)	422/546 (77,3)
zidovudine + lamivudine	88/101 (87,1)	83/103 (80,6)	82/101 (81,2)	79/103 (76,7)
abacavir + lamivudine	31/35 (88,6)	28/33 (84,8)	27/35 (77,1)	28/33 (84,8)
Réponse virologique en fonction du nombre de cellules CD4+ au départ (cellules/mm³)				
< 50	20/34 (58,8)	29/36 (80,6)	19/34 (55,9)	25/36 (69,4)
≥ 50 - < 200	156/194 (80,4)	143/175 (81,7)	138/194 (71,1)	131/175 (74,9)
≥ 200 - < 350	272/313 (86,9)	253/307 (82,4)	252/313 (80,5)	244/307 (79,5)
≥ 350	130/144 (90,3)	136/164 (82,9)	123/144 (85,4)	129/164 (78,7)
Échec virologique^a en fonction du nombre de cellules CD4+ au départ (cellules/mm³)				
< 50	6/34 (17,6)	1/36 (2,8)	6/34 (17,6)	4/36 (11,1)
≥ 50 - < 200	27/194 (13,9)	14/175 (8,0)	37/194 (19,1)	14/175 (8,0)
≥ 200 - < 350	21/313 (6,7)	14/307 (4,6)	26/313 (8,3)	15/307 (4,9)
≥ 350	8/144 (5,6)	4/164 (2,4)	10/144 (6,9)	7/164 (4,3)
N = nombre de sujets par groupe de traitement n = nombre d'observations * Imputations selon l'algorithme du DAPRV a : Comprend les sujets qui ont présenté un effet rebond (charge virale confirmée ≥ 50 copies/mL après avoir répondu au traitement) ou qui n'ont jamais obtenu de suppression virale (aucune charge virale confirmée < 50 copies/mL, alors qu'ils étaient sous traitement ou après l'arrêt du traitement en raison d'une absence ou d'une perte d'efficacité).				

Essai TMC278-C204

L'étude TMC278-C204 était un essai de phase IIb randomisé et contrôlé par témoin actif mené auprès de sujets adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Cet essai comprenait deux parties : une période initiale de détermination de la dose partiellement à l'insu de 96 semaines (doses d'EDURANT® à l'insu), suivie d'une période ouverte à long terme. Après la semaine 96, les sujets randomisés pour recevoir l'une des trois doses d'EDURANT® sont passés à une dose de 25 mg d'EDURANT® une fois par jour. Les sujets du groupe témoin ont reçu l'éfavirenz à raison de 600 mg une fois par jour, en plus d'un traitement de base, pendant les deux parties de l'étude. Le traitement de base comportait deux INTI choisis par l'investigateur : zidovudine plus lamivudine ou fumarate de ténofovir disoproxil plus emtricitabine.

L'étude TMC278-C204 a été menée auprès de 368 sujets adultes infectés par le VIH-1 qui présentaient les caractéristiques suivantes : ils n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral, ils présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 $\geq 5\ 000$ copies/mL, ils avaient reçu précédemment un traitement par un IN(t)TI ou un inhibiteur de la protéase pendant une durée maximale de deux semaines, ils n'avaient jamais reçu d'INNTI et ils avaient fait l'objet d'une détermination de la sensibilité aux INTI et de l'absence de mutations associées à une résistance (MAR) spécifiquement aux INNTI.

À la semaine 96, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL et qui recevaient EDURANT® à 25 mg (N = 93) comparativement aux sujets qui recevaient l'éfavirenz (N = 89) était de 76 % et 71 %, respectivement. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ était de 146 cellules/mm³ chez les sujets recevant EDURANT® à 25 mg et de 160 cellules/mm³ chez les sujets recevant l'éfavirenz.

À la semaine 240, 60 % (56/93) des sujets qui recevaient au départ 25 mg une fois par jour ont présenté un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL, comparativement à 57 % (51/89) des sujets faisant partie du groupe témoin.

Enfants (de 12 à moins de 18 ans) n'ayant jamais été traités

Essai TMC278-C213

La pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité d'EDURANT® à 25 mg une fois par jour, en association avec un traitement de base choisi par l'investigateur contenant deux INTI ont été évaluées dans le cadre de l'essai TMC278-C213, un essai ouvert de phase II, à un seul groupe, mené auprès de sujets pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 32 kg, infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Cette analyse comptait 36 patients qui avaient terminé au moins 48 semaines de traitement ou qui avaient abandonné auparavant. L'âge médian des 36 sujets était de 14,5 ans (intervalle : 12 à 17 ans), et 55,6 % étaient de sexe féminin, 88,9 % étaient de race noire et 11,1 % étaient asiatiques.

Lors de l'analyse d'efficacité, le taux initial d'ARN du VIH était de $< 100\ 000$ copies/mL chez la plupart des sujets (75 %; 28/36). Chez ces 28 sujets, le taux plasmatique médian initial d'ARN du VIH-1 était de 44 250 (intervalle : 2 060-92 600 copies/mL) et la numération médiane initiale de cellules CD4+ était de 445,5 cellules/mm³ (intervalle : 123 à 983 cellules/mm³).

Parmi les sujets dont le taux initial d'ARN du VIH était $\leq 100\ 000$, la proportion dont le taux d'ARN du HIV-1 était < 50 copies/mL à la semaine 48 (délai avant la perte de la réponse

virologique) était de 79 % (22/28), par rapport à 50,0 % (4/8) chez les sujets dont le taux initial était > 100 000 copies/mL. La proportion d'échecs virologiques parmi les sujets dont la charge virale initiale était de ≤ 100 000 copies/mL était de 17,9 % (5/28), par rapport à 37,5 % (3/8) chez les sujets qui comptaient >100 000 copies/mL au départ. Un sujet a abandonné en raison d'un effet indésirable et un sujet a abandonné pour des raisons autres qu'un effet indésirable ou un échec virologique. À la semaine 48, la hausse moyenne de la numération des cellules CD4+ par rapport à la valeur initiale était de 201,2 cellules/mm³.

13 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale *in vitro*

La rilpivirine a montré une activité contre les souches de laboratoire du VIH-1 de phénotype sauvage dans des lignées de cellules T avec infection aiguë, la valeur médiane de CE₅₀ pour le VIH-1/IIIB étant de 0,73 nM (0,27 ng/mL).

La rilpivirine a également montré une activité antivirale contre un large éventail d'isolats primaires du groupe M du VIH-1 (sous-types A, B, C, D, F, G et H) avec des valeurs de CE₅₀ allant de 0,07 à 1,01 nM (0,03 à 0,37 ng/mL) et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE₅₀ allant de 2,88 à 8,45 nM (1,06 à 3,10 ng/mL).

La rilpivirine a montré une activité antivirale additive en association avec les INtTI suivants : abacavir, didanosine, emtricitabine, stavudine et ténofovir; avec les IP suivants : amprénavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir; avec les INNTI suivants : éfavirenz, étravirine et névirapine; avec l'inhibiteur de fusion enfuvirtide et avec l'inhibiteur d'entrée maraviroc. La rilpivirine montre un effet additif sur l'activité synergique antivirale lorsqu'elle est utilisée en association avec les INTI lamivudine et zidovudine et avec l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir.

Résistance

Résistance in vitro

Les souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées dans des cultures cellulaires provenant de souches de VIH-1 de phénotype sauvage d'origines et de sous-types différents ainsi que du VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés le plus fréquemment observées comprenaient les suivantes : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.

La résistance à la rilpivirine correspond à une amplitude de variation (AV) de la valeur de CE₅₀ supérieure au seuil biologique défini dans l'essai.

Résistance chez les sujets adultes n'ayant jamais été traités

Compte tenu de l'ensemble des données *in vitro* et *in vivo* disponibles, les substitutions d'acides aminés, lorsqu'elles sont présentes au départ, risquent de diminuer l'activité antivirale de la rilpivirine : K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I et M230L.

D'après une analyse des données regroupées de deux essais de phase III, le nombre de cas d'apparition d'une résistance était plus élevé dans le groupe EDURANT® (rilpivirine) comparativement au groupe témoin (éfavirenz) à la semaine 48 (10,6 % et 5,3 %,

respectivement) et à la semaine 96 (14 % et 7,6 %, respectivement). Entre les semaines 48 et 96, moins d'échecs virologiques dus à une résistance ont été observés dans chacun des groupes de traitement (3,2 % dans le groupe rilpivirine et 2,3 % dans le groupe témoin).

Les substitutions associées aux INNTI observées le plus fréquemment à la semaine 96 dans les cas d'échec virologique avec le traitement par la rilpivirine comprenaient V90I, K101E/P, E138K/G/Q, V179I/L, Y181I/C, V189I, H221Y, F227C/L et M230L. La substitution E138K était la plus fréquente aux semaines 48 et 96 du traitement par la rilpivirine, et souvent en association avec la mutation M184I. Les mutations le plus fréquemment observées lors des analyses des données des semaines 48 et 96 étaient les mêmes.

D'après l'analyse des données regroupées de la semaine 96 des deux essais de phase III, sur les 35 sujets traités par EDURANT® qui présentaient un échec virologique et une résistance phénotypique à la rilpivirine, 35 (100 %) ont perdu leur sensibilité à l'association lamivudine et emtricitabine. Des 17 sujets traités par l'éfavirenz (traitement témoin) qui présentaient un échec virologique et une résistance phénotypique à l'éfavirenz, 6 (35 %) ont perdu leur sensibilité à l'association lamivudine et emtricitabine. Ces données étaient similaires à celles obtenues au cours des analyses des données regroupées de la semaine 48.

Résistance croisée

Mutations dirigées contre les INNTI

Dans un échantillon de laboratoire composé de 67 souches de VIH-1 recombinantes avec une substitution d'acides aminés aux positions TI associées à la résistance aux INNTI, y compris K103N et Y181C, substitutions les plus fréquentes, la rilpivirine a montré une activité antivirale contre 64 de ces souches (96 %). Les substitutions d'acides aminés individuelles associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine ont été les suivantes : K101P, Y181I et Y181V. La substitution K103N n'a pas entraîné à elle seule une sensibilité réduite à la rilpivirine, mais l'association de K103N et de L100I a réduit de sept fois la sensibilité à la rilpivirine.

Isolats cliniques recombinants

La rilpivirine a conservé sa sensibilité ($FC \leq$ seuil biologique) contre 62 % des 4 786 isolats cliniques recombinants du VIH-1 résistants à l'éfavirenz et (ou) à la névirapine. Les isolats cliniques résistants à la rilpivirine ($FC >$ seuil biologique) étaient en général également résistants à l'étravirine.

Résistance croisée chez les sujets adultes n'ayant jamais été traités

D'après l'analyse des données regroupées de la semaine 48 des deux essais de phase III, sur les 62 sujets ayant connu un échec virologique pendant le traitement par EDURANT® et pour lesquels on disposait de données sur la résistance phénotypique, 31 (50%) ont perdu leur sensibilité à la rilpivirine. Sur ces 31 sujets, 28 (90 %) ont présenté une résistance à l'étravirine, 27 (87 %) à l'éfavirenz et 14 (45 %) à la névirapine. Sur les 28 sujets ayant connu un échec virologique pendant leur traitement par l'éfavirenz (traitement témoin) et pour lesquels on disposait de données sur la résistance phénotypique, 12 (43 %) ont perdu leur sensibilité à l'éfavirenz. Sur ces 12 sujets, aucun n'a présenté une résistance à l'éfavirenz ou à la rilpivirine et 12 (100 %) ont montré une résistance à la névirapine.

Selon l'analyse des données regroupées de la semaine 96 des deux essais de phase III, sur les 81 sujets ayant connu un échec virologique pendant leur traitement par EDURANT® et pour lesquels on disposait de données sur la résistance phénotypique, 35 (43 %) ont perdu leur sensibilité à la rilpivirine. Sur ces 35 sujets, 32 (91 %) ont présenté une résistance à l'étravirine, 30 (86 %) à l'éfavirenz et 16 (45 %) à la névirapine. Sur les 41 sujets ayant connu un échec

virologique pendant leur traitement par l'éfavirenz (traitement témoin) et pour lesquels on disposait de données sur la résistance phénotypique, 17 (41 %) ont perdu leur sensibilité à l'éfavirenz. Sur ces 17 sujets, 1 (6 %) a présenté une résistance à l'éfavirenz, aucun n'a présenté de résistance à la rilpivirine et 15 (88 %) ont montré une résistance à la névirapine.

D'après les analyses des données regroupées de la semaine 96, chez les sujets traités par EDURANT® ayant une charge virale initiale $\leq 100\ 000$ copies/mL et présentant un échec virologique et une résistance à la rilpivirine, un nombre moins élevé de patients ont montré une résistance phénotypique croisée comparativement aux sujets traités par EDURANT® ayant une charge virale initiale $> 100\ 000$ copies/mL. Des sujets traités par la rilpivirine ayant une charge virale initiale $\leq 100\ 000$ copies/mL et présentant un échec virologique et une résistance à la rilpivirine (n = 5), 3 montraient une résistance croisée à l'éfavirenz, 4 à l'étravirine et 1 à la névirapine, comparativement à 27, 28 et 15 sujets, respectivement, traités par la rilpivirine ayant une charge virale initiale $> 100\ 000$ copies/mL (n = 30) et présentant un échec virologique.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études de toxicologie chez les animaux ont été menées sur la rilpivirine chez des souris, des rats, des lapins, des chiens et des macaques de Buffon. Les organes cibles et les systèmes de toxicité ont été le cortex surrénal et la biosynthèse des stéroïdes qui lui est associée (souris, rat, chien, macaque de Buffon), les organes reproducteurs (souris femelle, chien mâle et femelle), le foie (souris, rat, chien), la thyroïde et l'hypophyse (rat), le rein (souris, chien), le système hématopoïétique (souris, rat, chien) et le système de coagulation (rat).

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène de la rilpivirine a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat pendant des périodes atteignant 104 semaines. Des doses quotidiennes de 20, 60 et 160 mg/kg/jour ont été administrées à des souris, et des doses de 40, 200, 500 et 1 500 mg/kg/jour ont été administrées à des rats. Une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée à la fois chez la souris et le rat. Une augmentation de l'incidence des adénomes et (ou) des carcinomes des cellules folliculaires de la glande thyroïde a été observée chez le rat. L'administration de rilpivirine n'a pas causé d'augmentation statistiquement significative de l'incidence d'autres néoplasmes bénins ou malins chez la souris ou le rat. Il se peut que les observations hépatocellulaires chez la souris et le rat soient propres aux rongeurs et associées à l'induction des enzymes hépatiques. Il se peut que les observations intéressant les cellules folliculaires soient propres au rat et associées à l'augmentation de la clairance de la thyroxine. Aux doses les plus faibles testées dans le cadre des études de carcinogénicité, l'exposition systémique à la rilpivirine (basée sur l'ASC) a été 21 fois (souris) et trois fois (rat) celle observée chez l'être humain à la dose recommandée (25 mg die).

La rilpivirine a donné un résultat négatif dans l'essai *in vitro* de mutation inverse d'Ames, dans l'essai *in vitro* d'aberration chromosomique des lymphocytes humains et dans l'essai de clastogénicité *in vitro* mené sur des cellules de lymphome de souris, les tests étant menés en la présence et en l'absence de système d'activation métabolique. La rilpivirine n'a pas induit de dommages chromosomiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Reproduction et développement

Dans une étude menée chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été associé à la rilpivirine administrée à raison de doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour, dose qui s'est révélée toxique chez la mère. Cette dose correspond à une exposition environ 40 fois supérieure à celle chez l'être humain à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Les études chez les animaux n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, ni aucun effet sur la fonction reproductrice à des expositions pertinentes pour l'administration humaine.

Aucune tératogénicité n'a été associée à la rilpivirine chez le rat ou le lapin. L'exposition embryo-fœtale chez le rat et le lapin aux NOAEL (doses sans effet nocif observé) a été respectivement 15 et 70 fois plus élevée que l'exposition chez l'être humain à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Une évaluation du développement prénatal et postnatal chez le rat a révélé que la rilpivirine n'exerçait aucun effet sur le développement de la progéniture pendant la lactation ou après le sevrage lorsque les mères recevaient des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour.

Altération de la fertilité

Aucune donnée relative à l'effet de la rilpivirine sur la fertilité chez l'être humain n'est disponible. Dans une étude menée chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été associé à la rilpivirine administrée à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour, dose qui s'est révélée toxique chez la mère. Cette dose correspond à une exposition environ 40 fois supérieure à celle chez l'être humain à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.

PrEDURANT®
comprimés de rilpivirine
25 mg de rilpivirine sous forme de chlorhydrate de rilpivirine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **EDURANT®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **EDURANT®** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on EDURANT®?

- EDURANT® est un médicament anti-VIH délivré sur ordonnance qui aide à contrôler l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes et les enfants (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg). Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).

Comment EDURANT® agit-il?

- EDURANT® bloque une enzyme nécessaire à la multiplication du virus (VIH). L'enzyme dont l'action est bloquée par EDURANT® s'appelle la transcriptase inverse du VIH.
- Lorsqu'il est utilisé avec d'autres médicaments anti-VIH, EDURANT® peut contribuer à :
 - réduire la quantité de VIH dans votre sang, ce qui s'appelle la « charge virale »;
 - augmenter le nombre de globules blancs connus sous le nom de lymphocytes T CD4+ qui aident à combattre d'autres infections.
- La réduction de la quantité de VIH et l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4+ peuvent renforcer votre système immunitaire et réduire ainsi le risque de décès et d'infections qui peuvent survenir lorsque votre système immunitaire est affaibli (infections opportunistes).

Quels sont les ingrédients d'EDURANT®?

Ingrédient médicinal : rilpivirine sous la forme de chlorhydrate de rilpivirine.

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, hypromellose 2910 6 mPa.s, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol 3000, polysorbate 20, povidone K30, cellulose microcristalline silicifiée, dioxyde de titane et triacétine.

Sous quelles formes se présente EDURANT®?

Comprimés à 25 mg

EDURANT® ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à la rilpivirine ou à tout autre ingrédient contenu dans EDURANT®;
- vous prenez ou recevez les médicaments suivants :

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques</u>
Anticonvulsivants (pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions)	carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital
Antimycobactériens	rifapentine, rifampicine
Glucocorticoïdes	dexaméthasone systémique (plus d'une seule dose)
Produits à base de plantes médicinales	millepertuis commun (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibiteurs de la pompe à protons (pour prévenir ou traiter les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou le reflux gastro-œsophagien)	oméprazole, lansoprazole, rabéprazole, pantoprazole, esoméprazole

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre EDURANT®. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes atteint d'un trouble de l'alimentation ou suivez un régime alimentaire strict;
- êtes allergique à certains médicaments;
- avez une maladie ou une affection du cœur, notamment un trouble du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), ou avez des antécédents dans la famille de troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT) ou de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans;
- présentez des perturbations au niveau des électrolytes (p. ex. faible taux de magnésium ou de potassium dans le sang) ou d'autres affections pouvant entraîner des perturbations électrolytiques telles que déshydratation, diarrhée ou vomissements;
- êtes atteint de dépression ou vous devenez dépressif pendant votre traitement par EDURANT®;
- avez eu ou avez actuellement des problèmes du foie, y compris l'hépatite B ou C;
- avez une maladie grave des reins;
- êtes enceinte ou envisagez une grossesse;
 - On ignore actuellement si EDURANT® peut nuire à l'enfant à naître. Vous et votre médecin devrez décider si la prise d'EDURANT® est le bon choix pour vous.
 - Si vous prenez EDURANT® pendant une grossesse, demandez à votre médecin comment vous pouvez être inscrite au Registre des grossesses sous traitement antirétroviral;
- allaitez ou envisagez l'allaitement.
 - N'allaitiez pas si vous prenez EDURANT®.
 - Il est recommandé que les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas parce qu'elles risqueraient de transmettre le VIH à leur enfant par le lait maternel. Discutez avec votre médecin de la meilleure manière de nourrir votre enfant.
- êtes âgé de 65 ans ou plus. Si vous appartenez à ce groupe d'âge, parlez avec votre médecin de l'utilisation d'EDURANT®.
- avez un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose (carence grave en lactase ou malabsorption du glucose/galactose) puisque ce produit contient du lactose.

Autres mises en garde

Analyses sanguines :

Votre taux de sucre (glucose) ou de graisses (lipides) dans le sang peut augmenter avec un traitement contre le VIH. Il est possible que votre médecin vous prescrive des analyses sanguines.

VIH/sida :

EDURANT® ne guérit pas l'infection au VIH ou le sida. Il n'existe actuellement aucun moyen de guérir l'infection au VIH. Les personnes qui prennent EDURANT® peuvent tout de même développer des infections opportunistes ou d'autres problèmes associés à l'infection au VIH.

Les infections opportunistes sont des infections qui se développent en raison de l'affaiblissement du système immunitaire. Parmi les autres affections pouvant être associées au VIH, on peut compter : pneumonie, infection par le virus de l'herpès et infections par le MAC (complexe *Mycobacterium avium*).

EDURANT® **ne réduit pas** le risque de transmission du VIH à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou exposition à votre sang.

- Ayez toujours des rapports sexuels protégés.
- Utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane pour réduire le risque de contact avec des liquides organiques, comme le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang lors des contacts sexuels.
- Il ne faut jamais réutiliser ou partager des aiguilles.

Si vous avez des questions sur les moyens de prévenir la transmission du VIH à d'autres personnes, adressez-vous à votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Sachez quels médicaments vous prenez. Gardez-en une liste et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien quand vous obtenez un nouveau médicament. Votre médecin et votre pharmacien pourront vous dire si vous pouvez prendre ces médicaments avec EDURANT®.

Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament pendant votre traitement avec EDURANT® sans en parler d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien une liste des médicaments susceptibles d'interagir avec EDURANT®.

EDURANT® peut être pris en association avec la plupart des médicaments anti-VIH, mais certaines combinaisons ne sont pas recommandées. Votre médecin vous dira quels médicaments anti-VIH peuvent être pris en même temps que EDURANT®. Suivez attentivement les directives de votre médecin.

Évitez de consommer du jus de pamplemousse car celui-ci pourrait entraîner une augmentation des taux d'EDURANT® dans le sang.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec EDURANT®

Signalez à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants. Certains de ces médicaments peuvent être obtenus sans ordonnance et/ou sous d'autres noms. Il est important de bien lire la notice d'emballage qui accompagne ces médicaments.

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>	<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u>
Antiacides (pour traiter les brûlures d'estomac associées au reflux acide)	aluminium, hydroxyde de magnésium, carbonate de calcium	Antagonistes des récepteurs H₂ (pour traiter les ulcères gastriques ou soulager les brûlures d'estomac associées au reflux acide)	cimétidine (TAGAMET) famotidine (PEPCID) nizatidine (AXID AR) ranitidine (ZANTAC)
Antimycobactériens : (pour traiter certaines infections bactériennes)	rifabutine	Antibiotiques macrolides (pour traiter les infections bactériennes)	clarithromycine (BIAXIN) érythromycine (BENZAMYCIN, AK MYCIN, EES-200/400, EES-600, ERYC, ERYTHRO-S, ERYTHRO-ES, ERYBID, PCE)
Antifongiques azolés	kétoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	Analgésiques narcotiques	méthadone (METHADOL, METADOL-D, COPHYLAC en gouttes)
Corticostéroïdes (pour traiter l'inflammation ou l'asthme)	dexaméthasone (DECADRON)		

Cette liste **n'est pas** une énumération complète des médicaments que vous devriez signaler à votre médecin.

Comment prendre EDURANT® :

- **Prenez les comprimés EDURANT® tous les jours en suivant exactement la prescription de votre médecin.**
- **Prenez toujours EDURANT® avec un repas.** La nourriture est importante pour obtenir le bon taux de médicament dans votre organisme. Une boisson protéinée ne constitue pas à elle seule un repas.
- Avalez les comprimés EDURANT® entiers, avec de l'eau.
- Ne modifiez pas votre dose d'EDURANT® et n'arrêtez pas d'en prendre sans d'abord en discuter avec votre médecin. Rencontrez régulièrement votre médecin pendant que vous prenez EDURANT®.
- Lorsque votre approvisionnement d'EDURANT® commence à diminuer, réapprovisionnez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est important de ne pas manquer

d'EDURANT®. La quantité de VIH dans votre sang risque d'augmenter si vous cessez de prendre le médicament, même brièvement.

• **Si vous prenez :**

- **de la rifabutine** (un médicament pour traiter certaines infections bactériennes), prenez deux comprimés EDURANT® une fois par jour. Quand vous cessez de prendre de la rifabutine, prenez un comprimé EDURANT® une fois par jour. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- **des antiacides** (un médicament pour traiter les brûlures d'estomac associées au reflux acide, comme l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium), prenez les antiacides au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après EDURANT®.
- **un antagoniste des récepteurs H₂** (médicament utilisé pour traiter les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou le reflux gastro-œsophagien comme la cimétidine, la famotidine, la nizatidine ou la ranitidine), prenez celui-ci au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après EDURANT®.

Dose habituelle :

La dose recommandée est d'un comprimé EDURANT® une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'EDURANT®, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous remarquez que vous avez oublié de prendre une dose d'EDURANT® dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, prenez la dose d'EDURANT® avec un repas aussi vite que possible. Prenez ensuite la dose suivante d'EDURANT® à l'heure habituelle prévue.

Si vous remarquez que vous avez oublié de prendre une dose d'EDURANT® plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle, attendez et prenez la dose suivante d'EDURANT® à l'heure habituelle prévue.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée. Ne prenez jamais une dose supérieure ou inférieure à la dose prescrite d'EDURANT®. Prenez toujours EDURANT® avec un repas.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EDURANT®?

Les effets listés ci-dessous ne sont pas les seuls effets que vous pourriez présenter lors de la prise d'EDURANT®. Pour tout effet présenté non cité dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires fréquents (touchant moins de 1 personne sur 10) :

- diminution de l'appétit
- dépression

- difficulté à trouver le sommeil (insomnie), rêves anormaux, troubles du sommeil
- maux de tête, étourdissements
- maux d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée
- éruption cutanée
- fatigue
- changement des résultats de vos tests réguliers du foie.

Effets secondaires peu fréquents (touchant moins de 1 personne sur 100) :

- humeur dépressive
- somnolence
- gêne au niveau de l'estomac.

D'autres effets secondaires comprennent :

- Une perturbation possible du rythme cardiaque, telle qu'étourdissements, palpitations (sensation que le cœur bat très rapidement), évanouissements ou convulsions. Obtenez de l'aide médicale immédiate si vous manifestez l'un de ces symptômes.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous remarquez des signes ou symptômes d'une infection après avoir entrepris le traitement par EDURANT® avec d'autres médicaments anti-VIH.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<u>FRÉQUENT</u> Effet : dépression ou changements d'humeur Symptômes : sensation de profonde tristesse, pensées autodestructrices ou suicidaires.		x	
<u>RARE</u> Effet : problèmes de foie Symptômes : douleur abdominale, vomissements, nausées, jaunissement des yeux ou de la peau, urine foncée ou fatigue.		x	
<u>TRÈS RARE</u> Effet : éruption cutanée sévère et pouvant menacer le pronostic vital Symptômes : fièvre, cloques, ampoules dans la bouche et la gorge, enflure du visage ou des membres, taches rouges sur la peau, douleur abdominale, nausées, vomissements, urine foncée ou jaunissement de la peau et des yeux.		x	
<u>TRÈS RARE</u> Effet : modification de votre système immunitaire Symptômes : fièvre, douleur articulaire ou musculaire, rougeur, éruption cutanée, enflure, douleur abdominale, jaunissement de la peau et des yeux ou fatigue.		x	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez les comprimés EDURANT® à température ambiante, entre 15 et 30 °C.
- Gardez EDURANT® dans le flacon qui vous a été remis par le pharmacien et mettez le flacon à l'abri de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur EDURANT® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada).
- Pour toute question ou préoccupation et pour la monographie complète du produit, veuillez visiter le site www.janssen.com/canada ou contacter le fabricant Janssen Inc. en téléphonant au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 4 mars 2019

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.