ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine, 25 mg de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate) et 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 277 mg de lactose monohydraté et 4 microgrammes de laque aluminique de jaune orangé S (E 110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur rose-violet, de 19 mm x 8,5 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sans inscription sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Eviplera est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Un test génotypique de résistance et/ou des données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Eviplera (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Eviplera doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes
La dose recommandée d'Eviplera est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. Eviplera **doit être pris avec de la nourriture** (voir rubrique 5.2).

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'Eviplera est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations distinctes d'emtricitabine, de chlorhydrate de rilpivirine et de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Si un patient oublie de prendre une dose d'Eviplera et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Eviplera dès que possible, avec de la nourriture, puis poursuivre le traitement selon son horaire de prise habituel. Si un patient oublie de prendre une dose d'Eviplera et s'en aperçoit plus de 12 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement reprendre son traitement à la prise suivante selon son horaire habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise d'Eviplera, il doit prendre un autre comprimé d'Eviplera avec de la nourriture. Si le patient vomit plus de 4 heures après la prise d'Eviplera, il est inutile qu'il prenne une autre dose d'Eviplera avant l'heure habituelle de la prochaine prise.

Adaptation de la dose
Si Eviplera est co-administré avec la rifabutine, il est recommandé de prendre un comprimé supplémentaire de rilpivirine à 25 mg par jour conjointement à Eviplera, pendant toute la durée de la co-administration de la rifabutine (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Personnes âgées
Eviplera n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Eviplera doit être administré avec précaution aux patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Le traitement par Eviplera a entraîné une augmentation légère et précoce des taux de créatinine sérique moyens, qui sont restés stables dans le temps. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir rubrique 4.8).

Des données limitées issues d'études cliniques soutiennent l'administration quotidienne d'Eviplera chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] 50–80 ml/min). Cependant, les données de sécurité à long terme pour l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil qui entrent dans la composition d'Eviplera n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, Eviplera devra être utilisé uniquement si les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr < 50 ml/min). Les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenue avec l'association fixe (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Les données concernant l'utilisation d'Eviplera chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) : classe A ou B) sont limitées. Aucune adaptation de la dose d'Eviplera n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Eviplera doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Eviplera n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C). Par conséquent, Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Si Eviplera est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Eviplera chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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

Mode d'administration

Eviplera doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Il est recommandé d'avaler Eviplera entier, avec de l'eau. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé, ni coupé, car cela pourrait avoir des répercussions sur l'absorption d'Eviplera.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Eviplera ne doit pas être administré en association avec les médicaments suivants car cela peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la rilpivirine (due à l'induction de l'enzyme du cytochrome P450 [CYP]3A ou à l'augmentation du pH gastrique), ce qui pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera :

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Échec virologique et développement de résistance

Eviplera n'a pas été évalué chez les patients ayant présenté un échec virologique à un autre traitement antirétroviral, quel qu'il soit. Il n'existe pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation d'Eviplera chez les patients ayant présenté un échec lors d'un traitement antérieur par INNTI. Les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Eviplera (voir rubrique 5.1).

Dans l'analyse d'efficacité groupée des deux études cliniques de phase III (C209 [ECHO]et C215 [THRIVE]) jusqu'à 96 semaines, les patients traités par emtricitabine/ténofovir disoproxil + rilpivirine avec une charge virale initiale (à l'entrée de l'étude) > 100 000 copies d'ARN VIH-1/ml présentaient un risque plus élevé d'échec virologique (17,6 % avec la rilpivirine contre 7,6 % avec l'éfavirenz) par rapport aux patients avec une charge virale initiale ≤ 100 000 copies d'ARN VIH-1/ml (5,9 % avec la rilpivirine contre 2,4 % avec l'éfavirenz). Les taux d'échec virologique chez les patients traités par emtricitabine/ténofovir disoproxil + rilpivirine aux semaines 48 et 96 étaient respectivement de 9,5 % et de 11,5 %, et de 4,2 % et 5,1 % dans le bras emtricitabine/ténofovir disoproxil + éfavirenz. La différence des taux de nouveaux échecs virologiques, dans les analyses de la semaine 48 à la semaine 96, entre les bras rilpivirine et éfavirenz n'était pas statistiquement significative. Les patients avec une charge virale initiale > 100 000 copies d'ARN-VIH-1/ml qui ont présenté un échec virologique ont eu un risque plus élevé d'émergence de résistance associée à la classe des INNTI. Les patients en échec virologique ont été plus nombreux sous rilpivirine que sous éfavirenz à développer une résistance associée à la lamivudine/l'emtricitabine (voir rubrique 5.1).

Risque cardiovasculaire

À des doses suprathérapeutiques (75 mg et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG) (voir rubriques 4.5 et 5.1). La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Eviplera doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes.

Co-administration d'autres médicaments

Eviplera ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.5). Eviplera ne doit pas être administré conjointement au chlorhydrate de rilpivirine à moins que cela ne soit nécessaire pour l'adaptation de la dose avec la rifabutine (voir rubriques 4.2 et 4.5). Eviplera ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'Eviplera et de didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr < 50 ml/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil qui ne peut pas être réalisée avec l'association fixe (voir rubriques 4.2 et 5.2). Eviplera doit être évité en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique (voir rubrique 4.5). S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante d'Eviplera et d'agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Eviplera est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de calculer la ClCr chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Eviplera et également de surveiller la fonction rénale (ClCr et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus

fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la ClCr devient < 50 ml/min chez tout patient recevant Eviplera, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la mesure de la glycémie, de la kaliémie, et de la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). Comme Eviplera est une association fixe et qu'il est impossible de modifier l'intervalle posologique de chacun des composants, le traitement par Eviplera doit donc être interrompu chez les patients avec une ClCr confirmée < 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par Eviplera doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée. Pour le cas où l'arrêt du traitement avec l'un des composants d'Eviplera est indiqué ou si une modification de la posologie est nécessaire, des formulations distinctes d'emtricitabine, de chlorhydrate de rilpivirine et de ténofovir disoproxil sont disponibles.

Effets osseux

Une sous-étude d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) pour les deux études de phase III (C209 et C215) a évalué l'effet de la rilpivirine comparée au traitement contrôle sur les modifications de la densité minérale osseuse (DMO) et du contenu minéral osseux (CMO) du corps entier à la semaine 48 et à la semaine 96, sur la population totale et en fonction du traitement de fond. Les sous-études DXA ont montré des réductions peu importantes mais statistiquement significatives de la DMO et du CMO du corps entier, par rapport aux valeurs à l'entrée dans l'étude. Ces réductions étaient similaires pour la rilpivirine et le traitement contrôle aux semaines 48 et 96. Il n'y avait aucune différence en termes d'évolution de la DMO et du CMO du corps entier par rapport à l'entrée dans l'étude, entre la rilpivirine et le traitement contrôle dans la population totale ou chez les patients recevant un traitement de fond comprenant du ténofovir disoproxil.

Des anomalies osseuses telles que l'ostéomalacie pouvant se manifester par des douleurs osseuses persistantes ou qui s'aggravent et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures, peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale induite par le ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

Des baisses de DMO ont été observées avec le ténofovir disoproxil dans des études cliniques contrôlées et randomisées sur des durées allant jusqu'à 144 semaines chez des patients infectés par le VIH ou le VHB. Ces diminutions de la DMO se sont généralement améliorées après l'arrêt du traitement.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase (IP) potentialisé. Globalement, compte tenu des anomalies osseuses associées au ténofovir disoproxil et des limites des données à long terme sur l'impact du ténofovir disoproxil sur l'état osseux et le risque de fractures, il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose ou ayant des antécédents de fractures osseuses.

La suspicion ou la détection d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

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

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le VHB.

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

La sécurité et l'efficacité d'Eviplera n'ont pas été établies pour le traitement de l'infection chronique à VHB. Des études pharmacodynamiques ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir, administrés seuls et en association, étaient actifs sur le VHB (voir rubrique 5.1).

L'arrêt du traitement par Eviplera chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Eviplera doivent être étroitement surveillés aux plans clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Maladie hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Eviplera n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La métabolisation de l'emtricitabine par les enzymes du foie n'étant pas significative, l'impact d'une insuffisance hépatique devrait donc être limité. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour le chlorhydrate de rilpivirine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de CPT : classe A ou B). Le chlorhydrate de rilpivirine n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C). La pharmacocinétique du ténofovir a été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et aucune adaptation de la dose n'est apparue nécessaire chez ces patients.

Il est peu probable qu'une adaptation de la posologie soit nécessaire pour Eviplera chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2). Eviplera doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée (score de CPT : classe B) et n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Réactions cutanées sévères

Des cas de réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ont été rapportés avec Eviplera depuis sa commercialisation, notamment mais pas seulement des éruptions cutanées accompagnées de fièvre, de phlyctènes, de conjonctivite, d'angiœdème, d'élévations des paramètres de la fonction hépatique et/ou d'éosinophilie. Ces symptômes se sont résolus suite à l'arrêt d'Eviplera. Dès lors que des réactions cutanées et/ou affectant les muqueuses sont observées, Eviplera doit être arrêté et une prise en charge appropriée doit être instaurée.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

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

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Personnes âgées

Eviplera n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Eviplera à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Grossesse

Des expositions plus faibles à la rilpivirine ont été observées lors de la prise quotidienne de 25 mg de rilpivirine au cours de la grossesse. Dans les études de phase III (C209 et C215), une exposition plus faible à la rilpivirine, équivalente à celle observée au cours de la grossesse, a été associée à une augmentation du risque d'échec virologique, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.6, 5.1 et 5.2). Une autre alternative serait d'envisager un changement de traitement antirétroviral.

Excipients

Eviplera contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Eviplera contient un colorant, appelé laque aluminique de jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Étant donné qu'Eviplera contient de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine et du ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces principes actifs de façon individuelle peuvent se produire avec Eviplera. Les études d'interaction avec ces principes actifs n'ont été réalisées que chez l'adulte.

La rilpivirine est essentiellement métabolisée par le CYP3A. Les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A peuvent donc affecter la clairance de la rilpivirine (voir rubrique 5.2).

Utilisation concomitante contre-indiquée

Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'Eviplera en association avec des médicaments inducteurs du CYP3A, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (voir rubrique 4.3).

Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine (en raison de l'augmentation du pH gastrique) a été observée lors de l'administration d'Eviplera en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante non recommandée

Eviplera ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide. Eviplera ne doit pas être administré conjointement au chlorhydrate de rilpivirine à moins que cela ne soit nécessaire pour l'adaptation de la dose avec la rifabutine (voir rubrique 4.2).

En raison de similarités avec l'emtricitabine, Eviplera ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.4). Eviplera ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine
La co-administration d'Eviplera avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et tableau 1).

Médicaments éliminés par voie rénale
L'emtricitabine et le ténofovir étant principalement éliminés par les reins, la co-administration d'Eviplera avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation d'Eviplera doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (appelée également aldesleukine).

Autres INNTI
Il n'est pas recommandé d'administrer Eviplera en association avec d'autres INNTI.

Utilisation concomitante pour laquelle la prudence est recommandée

Inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450
Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'Eviplera en association avec des médicaments inhibant l'activité enzymatique du CYP3A.

Médicaments allongeant l'intervalle QT
Eviplera doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments ayant un risque connu de torsades de pointes. Il existe des données limitées sur l'éventualité d'une interaction pharmacodynamique entre la rilpivirine et les médicaments qui allongent l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme. Une étude sur des sujets sains a montré que des doses suprathérapeutiques de rilpivirine (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) allongent l'intervalle QTc sur l'ECG (voir rubrique 5.1).

Substrats de la glycoprotéine P
La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro* (CI_{50} : 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la digoxine. Cependant, il ne peut être exclu que la rilpivirine puisse augmenter l'exposition à d'autres médicaments transportés par la P-gp qui sont plus sensibles à l'inhibition de la P-gp intestinale, tels que le dabigatran étexilate.

La rilpivirine inhibe *in vitro* le transporteur MATE-2K avec une CI_{50} < 2,7 nM. Les conséquences cliniques de cette observation ne sont actuellement pas connues.

Autres interactions

Les interactions entre Eviplera ou ses composants individuels et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution et « ↔ » l'absence de changement).

Tableau 1 : Interactions entre Eviplera ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur les concentrations de médicament. Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min}**	**Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera**
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI/IN[t]TI)		
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	La co-administration d'Eviplera avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Une exposition systémique accrue à la didanosine peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de
Didanosine (400 mg une fois par jour)/ Rilpivirine[1]	Didanosine : ASC : ↑ 12 % C_{min} : N/A C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	

Didanosine/Ténofovir disoproxil	La co-administration du ténofovir disoproxil avec la didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine.	CD4+, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine (250 mg) avec le ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.
Inhibiteurs de la protéase (IP) boostés (administrés en association avec une faible dose de ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	La co-administration d'Eviplera avec des inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirine	Interaction non étudiée.	
Atazanavir (300 mg une fois par jour)/ Ritonavir (100 mg une fois par jour)/ Ténofovir disoproxil (245 mg une fois par jour)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % C_{max} : ↓ 28 % C_{min} : ↓ 26 % Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C_{max} : ↑ 34 % C_{min} : ↑ 29 %	
Darunavir/Ritonavir/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Darunavir (800 mg une fois par jour)/ Ritonavir (100 mg une fois par jour)/ Rilpivirine[1]	Darunavir : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 11 % C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 130 % C_{min} : ↑ 178 % C_{max} : ↑ 79 %	
Darunavir (300 mg une fois par jour)/ Ritonavir (100 mg une fois par jour)/ Ténofovir disoproxil (245 mg une fois par jour)	Darunavir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %	
Lopinavir/Ritonavir/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Lopinavir (400 mg deux fois par jour)/ Ritonavir (100 mg deux fois par jour)/ Rilpivirine[1] (capsule molle)	Lopinavir : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 11 % C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 52 % C_{min} : ↑ 74 % C_{max} : ↑ 29 %	
Lopinavir (400 mg deux fois par jour)/ Ritonavir (100 mg deux fois par jour)/ Ténofovir disoproxil (245 mg une fois par jour)	Lopinavir/Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %	
Antagonistes de CCR5		
Maraviroc/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.
Maraviroc/Rilpivirine	Interaction non étudiée.	

Maraviroc (300 mg deux fois par jour)/ Ténofovir disoproxil (245 mg une fois par jour)	ASC : ↔ C_{max} : ↔ Concentrations de ténofovir non mesurées, aucun effet n'est attendu	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Inhibiteurs de l'intégrase		
Raltégravir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Raltégravir/Rilpivirine	Raltégravir : ASC : ↑ 9 % C_{min} : ↑ 27 % C_{max} : ↑ 10 % Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/ Ténofovir disoproxil	Raltégravir : ASC : ↑ 49 % C_{12h} : ↑ 3 % C_{max} : ↑ 64 % (mécanisme d'interaction inconnu) Ténofovir : ASC : ↓ 10 % C_{12h} : ↓ 13 % C_{max} : ↓ 23 %	
Autres agents antiviraux		
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour)/Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg une fois par jour)	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-3310007[4] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg une fois par jour)/ Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg une fois par jour)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-3310074 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % C_{max} : ↑ 44 % C_{min} : ↑ 84 %	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprévir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg une fois par jour)[5]/Rilpivirine/Emtricitabine (25 mg/200 mg une fois par jour)[6]	Interaction non étudiée avec Eviplera *Attendu :* Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-3310074 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Voxilaprévir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ C_{max} : ↑ C_{min} : ↑	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Sofosbuvir (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine (25 mg une fois par jour)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 21 % GS-3310074 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	
Sofosbuvir/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Ribavirine/Ténofovir disoproxil	Ribavirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Agents antiviraux contre le virus de l'herpès		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Antifongiques		
Kétoconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	L'administration concomitante d'Eviplera et d'azolés antifongiques peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour une dose de 25 mg de rilpivirine.
Kétoconazole (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1] Fluconazole[2] Itraconazole[2] Posaconazole[2] Voriconazole[2]	Kétoconazole : ASC : ↓ 24 % C_{min} : ↓ 66 % C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 49 % C_{min} : ↑ 76 % C_{max} : ↑ 30 %	
Kétoconazole/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Antimycobactériens		
Rifabutine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Lorsqu'Eviplera est co-administré avec la rifabutine, il est recommandé de prendre un comprimé supplémentaire de rilpivirine à 25 mg par jour conjointement à Eviplera pendant toute la durée de la co-administration de la rifabutine.
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/ Rilpivirine[3]	Rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O- désacétyl-rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/ Rilpivirine (25 mg une fois par jour)	Rilpivirine : ASC : ↓ 42 % C_{min} : ↓ 48 % C_{max} : ↓ 31 %	
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/ Rilpivirine (50 mg une fois par jour)	Rilpivirine : ASC : ↑ 16 %* C_{min} : ↔* C_{max} : ↑ 43 %* *par rapport à la prise de 25 mg de rilpivirine seule une fois par jour	
Rifabutine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Rifampicine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec la rifampicine car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (voir rubrique 4.3).

Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ Rilpivirine[1]	Rifampicine : ASC : ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔ 25-désacétyl-rifampicine : ASC : ↓ 9 % C_{min} : N/A C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↓ 80 % C_{min} : ↓ 89 % C_{max} : ↓ 69 %	
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/ Ténofovir disoproxil (245 mg une fois par jour)	Rifampicine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔	
Rifapentine[2]	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec la rifapentine car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (voir rubrique 4.3).
Antibiotiques macrolides		
Clarithromycine Erythromycine	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.	L'association d'Eviplera avec ces antibiotiques macrolides peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Dans la mesure du possible, d'autres traitements comme l'azithromycine doivent être envisagés.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec ces anticonvulsivants car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (voir rubrique 4.3).
GLUCOCORTICOÏDES		
Dexaméthasone (systémique, sauf en cas d'administration d'une dose unique)	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec la dexaméthasone systémique (sauf s'il s'agit d'une dose unique) car cela peut provoquer une baisse dose-dépendante significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (voir rubrique 4.3). D'autres traitements doivent être envisagés, notamment en cas d'utilisation sur le long terme.
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
Oméprazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de

Oméprazole (20 mg une fois par jour)/ Rilpivirine[1] Lansoprazole[2] Rabéprazole[2] Pantoprazole[2] Ésoméprazole[2]	Oméprazole : ASC : ↓ 14 % C_{min} : N/A C_{max} : ↓ 14 % Rilpivirine : ASC : ↓ 40 % C_{min} : ↓ 33 % C_{max} : ↓ 40 %	la pompe à protons car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (voir rubrique 4.3).
Oméprazole/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2		
Famotidine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	L'association d'Eviplera avec des antagonistes des récepteurs H_2 doit se faire avec une grande prudence car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). Seuls les antagonistes des récepteurs H_2 pouvant être administrés à raison d'une fois par jour doivent être utilisés. La prise des antagonistes des récepteurs H_2 doit se faire selon un schéma posologique bien défini, au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera.
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 12 heures avant la rilpivirine)/ Rilpivirine[1] Cimétidine[2] Nizatidine[2] Ranitidine[2]	Rilpivirine : ASC : ↓ 9 % C_{min} : N/A C_{max} : ↔	
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 2 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine[1]	Rilpivirine : ASC : ↓ 76 % C_{min} : N/A C_{max} : ↓ 85 %	
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 4 heures après la rilpivirine)/Rilpivirine[1]	Rilpivirine : ASC : ↑ 13 % C_{min} : N/A C_{max} : ↑ 21 %	
Famotidine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTIACIDES		
Antiacides (par exemple hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.	L'association d'Eviplera avec des antiacides doit se faire avec prudence car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). La prise d'antiacides doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera.
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire au début de l'administration concomitante de méthadone avec Eviplera. Cependant, une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien à la méthadone chez certains patients.
Méthadone (60–100 mg une fois par jour, posologie personnalisée)/Rilpivirine	R(-) méthadone : ASC : ↓ 16 % C_{min} : ↓ 22 % C_{max} : ↓ 14 % Rilpivirine : ASC : ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* *sur la base d'études antérieures	
Méthadone/Ténofovir disoproxil	Méthadone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
ANALGÉSIQUES		
Paracétamol/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire

Paracétamol (dose unique de 500 mg)/Rilpivirine[1]	Paracétamol : ASC : ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 26 % C_{max} : ↔	
Paracétamol/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Ethinylestradiol/Noréthindrone/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Ethinylestradiol (0,035 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Ethinylestradiol : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↑ 17 %	
Noréthindrone (1 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Noréthindrone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* *sur la base d'études antérieures	
Ethinylestradiol/Noréthindrone/ Ténofovir disoproxil	Ethinylestradiol : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔	
Norgestimate/Ethinylestradiol/Ténofovir disoproxil	Norgestimate : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Ethinylestradiol : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Digoxine/Rilpivirine	Digoxine : ASC : ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔	
Digoxine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étexilate	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.	On ne peut exclure un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran étexilate (inhibition de la P-gp intestinale). L'association d'Eviplera avec le dabigatran étexilate doit se faire avec prudence.
IMMUNOSUPPRESSEURS		

Tacrolimus/Ténofovir disoproxil/ Emtricitabine	Tacrolimus : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : N/A	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
ANTIDIABETIQUES		
Metformine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Metformine (dose unique de 850 mg)/ Rilpivirine	Metformine : ASC : ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔	
Metformine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
PRODUITS A BASE DE PLANTES		
Millepertuis *(Hypericum perforatum)*	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec des produits contenant du millepertuis car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine**.** Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE		
Atorvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Atorvastatine (40 mg une fois par jour)/ Rilpivirine[1]	Atorvastatine : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 15 % C_{max} : ↑ 35 % Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↓ 9 %	
Atorvastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE-5 (PDE-5)		
Sildénafil/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Sildénafil (dose unique de 50 mg)/ Rilpivirine[1] Vardénafil[2] Tadalafil[2]	Sildénafil : ASC : ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
Sildénafil/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

N/A = non applicable
1 Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose de chlorhydrate de rilpivirine supérieure à la dose recommandée pour évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose de rilpivirine recommandée de 25 mg une fois par jour.
2 Il s'agit de médicaments appartenant à la même classe pour lesquels des interactions similaires pourraient être attendues/prédites.
3 Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose de chlorhydrate de rilpivirine supérieure à la dose recommandée pour évaluer l'effet

maximal sur le médicament co-administré.
4 Principal métabolite circulant du sofosbuvir.
5 Étude menée avec 100 mg de voxilaprévir supplémentaires afin d'obtenir des expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC).
6 Étude menée avec le comprimé d'association fixe emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

L'utilisation d'Eviplera doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace.

Grossesse

Aucune étude appropriée et contrôlée n'a été menée avec Eviplera ou ses composants chez la femme enceinte. Une quantité modérée de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 issues de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à la rilpivirine (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Des niveaux d'exposition plus faibles à la rilpivirine ont été observés au cours de la grossesse, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 issues de grossesse exposée) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au ténofovir disoproxil.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects des composants d'Eviplera sur la reproduction (voir rubrique 5.3.)

L'utilisation d'Eviplera peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement

L'emtricitabine et le ténofovir disoproxil sont excrétés dans le lait maternel. On ne sait pas si la rilpivirine passe dans le lait maternel. La rilpivirine est excrétée dans le lait chez le rat.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets d'Eviplera chez les nouveau-nés/nourrissons.

En raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons allaités, les femmes devraient être avisées de ne pas allaiter si elles reçoivent Eviplera.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'effet d'Eviplera sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine ou du ténofovir disoproxil sur la fertilité.

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

Eviplera n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent toutefois être informés qu'une fatigue, des vertiges et une somnolence ont été rapportés au cours de traitements avec les composants d'Eviplera (voir rubrique 4.8). Ces éléments sont à prendre en compte lorsque l'on évalue la capacité d'un patient à conduire ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'association de la rilpivirine avec la combinaison fixe emtricitabine/ténofovir disoproxil a été étudiée chez des patients naïfs de tout traitement (études de phase III C209 et C215). Le traitement en comprimé unique (*single-tablet regimen* – STR), Eviplera, a été étudié chez des patients en succès virologique ayant changé pour ce traitement après un traitement contenant un IP boosté par le ritonavir (étude de phase III GS-US-264-0106) ou un traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (étude de phase IIb GS-US-264-0111). Chez les patients naïfs de tout traitement, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par le chlorhydrate de rilpivirine et l'emtricitabine/le ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (9 %), des vertiges (8 %), des rêves anormaux (8 %), des céphalées (6 %), des diarrhées (5 %) et des insomnies (5 %) (données groupées recueillies lors les études cliniques de phase III C209 et C215, voir rubrique 5.1). Chez les patients en succès virologique ayant changé leur traitement pour Eviplera, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la

relation au traitement par Eviplera a été considérée comme possible ou probable étaient une fatigue (3 %), des diarrhées (3 %), des nausées (2 %) et des insomnies (2 %) (données sur 48 semaines issues de l'étude de phase III GS-US-264-0106). Dans ces études, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil était comparable à celui qui a été observé lorsque chaque produit était administré avec d'autres agents antirétroviraux.

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Eviplera (voir rubrique 4.4).

L'arrêt du traitement par Eviplera chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables dont la relation au traitement par les composants d'Eviplera a été considérée comme au moins possible, lors des études cliniques et depuis leur commercialisation, sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organe et en fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés ≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100) ou rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables d'Eviplera sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation avec Eviplera et ses composants individuels

Fréquence	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	neutropénie[1], diminution du nombre de globules blancs[2], diminution du taux d'hémoglobine[2], diminution du nombre de plaquettes[2]
Peu fréquent :	anémie[1, 4]
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	réaction allergique[1]
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	augmentation du taux de cholestérol total (à jeun)[2], augmentation du taux de cholestérol LDL (à jeun)[2], hypophosphatémie[3, 5]
Fréquent :	hypertriglycéridémie[1, 2], hyperglycémie[1], diminution de l'appétit[2]
Peu fréquent :	hypokaliémie[3, 5]
Rare :	acidose lactique[3]
Affections psychiatriques	
Très fréquent	insomnie[1, 2]
Fréquent :	dépression[2], humeur dépressive[2], troubles du sommeil[2], rêves anormaux[1, 2]
Troubles du système nerveux	
Très fréquent :	céphalées[1, 2, 3], vertiges[1, 2, 3]
Fréquent :	somnolence[2]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	augmentation de l'amylase pancréatique[2], vomissements[1, 2, 3], diarrhées[1, 3], nausées[1, 2, 3]
Fréquent :	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique[1], élévation des lipases sériques[1, 2], douleurs abdominales[1, 2, 3], gêne abdominale[2], distension abdominale[3], dyspepsie[1], flatulences[3], sécheresse buccale[2]
Peu fréquent :	pancréatite[3]

Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	augmentation des transaminases (ASAT et/ou ALAT)[1, 2, 3]
Fréquent :	augmentation de la bilirubine[1, 2]
Rare :	hépatite[3], stéatose hépatique[3]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	éruption cutanée[1, 2, 3]
Fréquent :	éruption vésiculo-bulleuse[1], éruption pustuleuse[1], urticaire[1], dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)[1, 4], éruption maculopapuleuse[1], prurit[1]
Peu fréquent :	angiœdème[1, 3, 6], réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques[7]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	élévation de la créatine kinase[1]
Fréquent :	diminution de la densité minérale osseuse[3]
Peu fréquent :	rhabdomyolyse[3, 5], faiblesse musculaire[3, 5]
Rare :	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)[3, 5, 8], myopathie[3, 5]
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi[3], augmentation de la créatinine[3], protéinurie[3]
Rare :	insuffisance rénale (aiguë et chronique)[3], nécrose tubulaire aiguë[3], néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)[3, 8], diabète insipide néphrogénique[3]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	asthénie[1, 3]
Fréquent :	douleur[1], fatigue[2]

1 Effet indésirable identifié pour l'emtricitabine.
2 Effet indésirable identifié pour le chlorhydrate de rilpivirine.
3 Effet indésirable identifié pour le ténofovir disoproxil.
4 Lors de l'administration d'emtricitabine chez des patients pédiatriques, l'anémie a été fréquente et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) a été très fréquente (voir rubrique 4.8, *Population pédiatrique*).
5 Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au ténofovir disoproxil.
6 Cet effet indésirable a été identifié comme rare pour le ténofovir disoproxil. Il a aussi été identifié comme effet indésirable pour l'emtricitabine dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais il n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1 563).
7 Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation d'Eviplera (association à dose fixe) mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées pour Eviplera. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à Eviplera ou à tous ses composants lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 261). Voir rubrique 4.8, *Description de certains effets indésirables particuliers.*
8 Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation pour le ténofovir disoproxil mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées ni dans le cadre du programme d'utilisation compassionnelle du ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés au ténofovir disoproxil lors des études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'utilisation compassionnelle (n = 7 319).

Anomalies biologiques

Lipides
À la semaine 96 des études cliniques groupées de phase III C209 et C215 chez des patients naïfs de tout traitement, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale, dans le bras rilpivirine, était de 5 mg/dl pour le cholestérol total (à jeun), de 4 mg/dl pour le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) (à jeun), de 1 mg/dl pour le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) (à jeun), et de −7 mg/dl pour les triglycérides (à jeun). À la semaine 48 de l'étude de phase III GS-US-264-0106 chez des patients en succès virologique ayant changé leur traitement à base d'IP boosté par le ritonavir pour Eviplera, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale était de −24 mg/dl pour le cholestérol total (à jeun), de −2 mg/dl pour le cholestérol HDL (à jeun), de −16 mg/dl pour le cholestérol LDL (à jeun) et de −64 mg/dl pour les triglycérides (à jeun).

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale
Eviplera pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8 *Résumé du profil de sécurité d'emploi*). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la ClCr ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques) présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

Acidose lactique
Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil seul ou en association avec d'autres antirétroviraux. Les patients présentant des facteurs de risque, tels qu'une maladie hépatique décompensée, ou les patients recevant un traitement concomitant connu pour induire une acidose lactique ont un risque accru de présenter une acidose lactique sévère, pouvant être fatale, pendant le traitement par ténofovir disoproxil.

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

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

Ostéonécrose
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Réactions cutanées sévères
Des réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ont été rapportés avec Eviplera depuis sa commercialisation, notamment des éruptions cutanées accompagnées de fièvres, de phlyctènes, de conjonctivite, d'angiœdème, d'élévations des paramètres de la fonction hépatique et/ou d'éosinophilie (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans sont insuffisantes. L'utilisation d'Eviplera n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

Lors de l'administration de l'emtricitabine (l'un de composants d'Eviplera) chez des patients pédiatriques, les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment observés en plus des effets indésirables rapportés chez l'adulte : l'anémie a été fréquente (9,5 %) et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) a été très fréquente (31,8 %) chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.8, Tableau récapitulatif des effets indésirables).

Autres populations particulières

Personnes âgées
Eviplera n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Eviplera à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale
Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale traités par Eviplera (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC
Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine et du ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VIH/VHC était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement
Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg/Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un risque accru d'effets indésirables associés à Eviplera et à ses composants individuels peut être observé en cas de surdosage.

En cas de surdosage le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité (voir rubrique 4.8) et un traitement symptomatique adapté, incluant l'observation de l'état clinique du patient et la surveillance de ses signes vitaux et de son ECG (intervalle QT), devra au besoin être mis en œuvre.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Eviplera. On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale. Étant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative du principe actif. Une prise en charge complémentaire selon la situation clinique ou telle que recommandée par le centre antipoison devra être réalisée, quand cela est possible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR08.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

La rilpivirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 de la famille des diarylpyrimidines. L'activité de la rilpivirine est médiée par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir pouvaient être totalement phosphorylés lors de leur association au sein des cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la TI du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des ADN polymérases de mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérases α et β, ni l'ADN polymérase mitochondriale γ dans les cellules humaines.

Activité antivirale *in vitro*

La triple association de l'emtricitabine, de la rilpivirine et du ténofovir a démontré une activité antivirale synergique en culture cellulaire.

L'activité antivirale de l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur les cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de concentration efficace à 50 % (CE_{50}) pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM.

L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

Des effets additifs à synergiques ont été observés lors d'études ayant associé l'emtricitabine avec des INTI (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine), des INNTI (delavirdine, éfavirenz, névirapine et rilpivirine) et des inhibiteurs de la protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir).

La rilpivirine a démontré une activité contre les souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage dans une lignée cellulaire T présentant une infection aiguë avec une valeur de CE_{50} médiane pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Même si la rilpivirine a démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de CE_{50} comprises entre 2 510 et 10 830 nM (920 à 3 970 ng/ml), le traitement de l'infection par le VIH-2 à l'aide de chlorhydrate de rilpivirine n'est pas recommandé en l'absence de données cliniques.

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

L'activité antivirale du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur des cellules monocytes/macrophages primaires et sur des lymphocytes du sang périphérique. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µM.

Le ténofovir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises

entre 0,5 et 2,2 µM) et a montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 1,6 et 5,5 µM).

Des effets additifs à synergiques ont été observés lors d'études ayant associé le ténofovir à des INTI (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine), des INNTI (delavirdine, éfavirenz, névirapine et rilpivirine) et des inhibiteurs de la protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir).

Résistance

Compte tenu de toutes les données disponibles *in vitro* et des données obtenues chez les patients naïfs de tout traitement, les mutations suivantes de la TI du VIH-1, lorsqu'elles étaient présentes lors de l'entrée dans l'étude, peuvent affecter l'activité d'Eviplera : K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L et l'association des mutations L100I et K103N.

Un impact négatif de mutations associées aux INNTI autres que celles énumérées ci-dessus (p. ex., les mutations K103N ou L100I isolées) ne peut être exclu car ceci n'a pas été étudié *in vivo* chez un nombre suffisant de patients.

Tout comme pour les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Eviplera (voir rubrique 4.4).

En culture cellulaire
Une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la substitution M184V ou M184I de la TI lors d'un traitement par emtricitabine ou de la substitution K65R de la TI lors d'un traitement par ténofovir. Par ailleurs, une substitution K70E de la TI du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine. Aucune autre voie de résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir n'a été identifiée. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir, la zalcitabine et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. Les mutants K65R, M184V et K65R+M184V du VIH-1 restent sensibles à la rilpivirine.

Les souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents ainsi que du VIH-1 résistant aux INNTI. Les mutations associées à la résistance les plus fréquemment observées qui ont émergé incluaient L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.

Chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement
Pour les analyses de résistance, une définition plus large de l'échec virologique a été utilisée par rapport à celle utilisée pour l'analyse d'efficacité principale. Dans l'analyse cumulative groupée des données de résistance sur 96 semaines réalisée pour les patients recevant de la rilpivirine en association avec de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil, un risque plus élevé d'échec virologique a été observé pour les patients du bras rilpivirine au cours des 48 premières semaines de ces études (11,5 % dans le bras rilpivirine et 4,2 % dans le bras éfavirenz), tandis que de faibles taux d'échec virologique, semblables entre les deux bras, ont été observés dans l'analyse de la semaine 48 à la semaine 96 (15 patients, soit 2,7 %, dans le bras rilpivirine et 14 patients, soit 2,6 %, dans le bras éfavirenz). Parmi ces échecs virologiques, 5/15 (rilpivirine) et 5/14 (éfavirenz) sont survenus chez des patients dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/ml.

Dans l'analyse groupée des données de résistance sur 96 semaines sur les patients recevant l'association emtricitabine/ténofovir disoproxil + chlorhydrate de rilpivirine dans les études cliniques de phase III C209 et C215, 78 cas de patients en échec virologique ont été observés, les données de résistance génotypique étant disponibles pour 71 d'entre eux. Dans cette analyse, les mutations associées à la résistance aux INNTI qui se sont le plus fréquemment développées chez ces patients étaient : V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C. Les mutations les plus fréquentes étaient les mêmes lors des analyses des semaines 48 et 96. Dans les études, la présence des mutations V90I et V189I lors de l'entrée dans l'étude n'a pas affecté la réponse. La substitution E138K est apparue le plus fréquemment au cours du traitement par la rilpivirine, souvent en association avec la substitution M184I. Dans le bras rilpivirine, 52 % des patients en situation d'échec virologique ont développé des mutations de résistance concomitantes aux INNTI et aux INTI. Les mutations associées à la résistance aux INTI qui se sont développées chez trois patients ou plus étaient : K65R, K70E, M184V/I et K219E pendant la période de traitement.

Jusqu'à la semaine 96, les patients du bras rilpivirine dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/ml ont été moins nombreux à présenter des substitutions émergentes associées à une résistance et/ou une résistance phénotypique à la rilpivirine (7/288) que les patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/ml (30/262). Parmi ces patients ayant développé une résistance à la rilpivirine, 4/7 patients dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/ml et 28/30 patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/ml présentaient une résistance croisée à d'autres INNTI.

Chez les patients infectés par le VIH-1 en succès virologique
Étude GS-US-264-0106
Sur les 469 patients traités par Eviplera (317 patients ayant changé leur traitement pour Eviplera lors de l'entrée dans l'étude [bras Eviplera] et 152 patients ayant changé leur traitement pour Eviplera à la semaine 24 [bras de changement différé]), le développement d'une résistance a été analysé chez 7 patients au total et des données génotypiques et phénotypiques étaient disponibles pour tous ces patients. Jusqu'à la semaine 24, deux des patients ayant changé leur traitement pour Eviplera lors de l'entrée dans l'étude (2 patients sur 317, 0,6 %) et un patient resté sous traitement par IP boosté par le ritonavir (bras de maintien du traitement initial [traitement inchangé]) (1 patient sur 159, 0,6 %) ont développé une résistance génotypique et/ou phénotypique aux médicaments de l'étude. Après la semaine 24, le VIH-1 de 2 patients supplémentaires du bras Eviplera a développé une résistance dans la période allant jusqu'à la semaine 48 (au total, 4 patients sur 469, 0,9 %). Les 3 patients restants traités par Eviplera n'ont pas présenté d'émergence de résistance.

Les mutations les plus fréquentes associées à l'émergence de résistance chez les patients traités par Eviplera ont été M184V/I et E138K au niveau de la TI. Tous les patients sont restés sensibles au ténofovir. Parmi les 24 patients traités par Eviplera qui présentaient lors de leur entrée dans l'étude la substitution K103N associée aux INNTI, 17 des 18 patients du bras Eviplera et 5 des 6 patients du bras traitement inchangé ont maintenu une suppression virologique après un changement de traitement pour Eviplera jusqu'à 48 semaines et 24 semaines de traitement, respectivement. Un patient qui présentait déjà la mutation K103N lors de son entrée dans l'étude a connu un échec virologique avec émergence de résistance supplémentaire dans la période allant jusqu'à la semaine 48.

Étude GS-US-264-0111
Jusqu'à la semaine 48, aucune émergence de résistance ne s'est produite chez les 2 patients en échec virologique parmi les patients ayant changé leur traitement pour Eviplera après un traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (0 patient sur 49).

Résistance croisée

Aucune résistance croisée significative n'a été démontrée pour les variants du VIH-1 résistants à la rilpivirine et à l'emtricitabine ou au ténofovir, ou pour les variants résistants à l'emtricitabine ou au ténofovir et à la rilpivirine.

En culture cellulaire
Emtricitabine
Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la substitution M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Les virus porteurs de substitutions conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine –mutations associées aux analogues de la thymidine (TAM) – (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ou à la didanosine (L74V) sont restés sensibles à l'emtricitabine. Le VIH-1 contenant la substitution K103N ou d'autres substitutions associées à la résistance à la rilpivirine et à d'autres INNTI était sensible à l'emtricitabine.

Chlorhydrate de rilpivirine
Sur un panel de 67 souches de laboratoire recombinantes du VIH-1 ne comprenant, sur le gène de la TI, qu'une mutation à une position associée à une résistance aux INNTI, y compris les mutations les plus fréquemment observées K103N et Y181C, la rilpivirine a montré une activité antivirale contre 64 (96 %) de ces souches. Les seules mutations associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine étaient : K101P et Y181V/I. La substitution K103N isolée n'a pas entraîné de réduction de la sensibilité à la rilpivirine, mais l'association des substitutions K103N et L100I a entraîné une réduction d'un facteur 7 de la sensibilité à la rilpivirine. Dans une autre étude, la substitution Y188L a entraîné une réduction de la sensibilité à la rilpivirine d'un facteur 9 pour des isolats cliniques et d'un facteur 6 pour des mutants obtenus par mutagenèse dirigée.

Ténofovir disoproxil
La substitution K65R ainsi que la substitution K70E se traduisent par une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais elles conservent une sensibilité à la zidovudine.

Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 TAM comprenant les substitutions M41L ou L210W au niveau de la TI ont présenté une réponse réduite au traitement par le ténofovir disoproxil.

La réponse virologique au ténofovir disoproxil n'était pas réduite chez les patients dont le VIH-1 exprimait la substitution M184V associée à la résistance à l'abacavir/l'emtricitabine/la lamivudine.

Le VIH-1 contenant la substitution K103N, Y181C ou des substitutions associées à la rilpivirine procurant une résistance aux INNTI était sensible au ténofovir.

Chez les patients naïfs de tout traitement
Les données de résistance, y compris de résistance croisée à d'autres INNTI, observées chez les patients traités par le chlorhydrate de rilpivirine en association avec emtricitabine/ténofovir disoproxil dans les études de phase III (données groupées des études C209 et C215) et présentant un échec virologique, sont indiquées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Données de résistance phénotypique et de résistance croisée observées dans les études C209 et C215 (données groupées) chez les patients traités par le chlorhydrate de rilpivirine en association avec emtricitabine/ténofovir disoproxil à la semaine 96 (d'après l'analyse de résistance)

	Chez les patients avec données phénotypiques (n = 66)	**Chez les patients avec une charge virale initiale ≤ 100 000 copies/ml (n = 22)**	**Chez les patients avec une charge virale initiale > 100 000 copies/ml (n = 44)**
Résistance à la rilpivirine[1]	31/66	4/22	27/44
Résistance croisée[2] à			
l'étravirine	28/31	3/4	25/27
l'éfavirenz	27/31	3/4	24/27
la névirapine	13/31	1/4	12/27
Résistance à l'emtricitabine/la lamivudine (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Résistance au ténofovir (K65R)	2/66	0/22	2/44

1 Résistance phénotypique à la rilpivirine (modification d'un facteur > 3,7 par rapport aux sujets témoins).
2 Résistance phénotypique (Antivirogram).

Chez les patients infectés par le VIH-1 en succès virologique
Dans l'étude GS-US-264-0106, 4 des 469 patients ayant changé leur traitement pour Eviplera après un traitement comportant un inhibiteur de protéase (IP) boosté par le ritonavir ont été porteurs d'un VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à au moins un composant d'Eviplera dans la période allant jusqu'à la semaine 48. Une résistance *de novo* à l'emtricitabine/la lamivudine a été observée dans 4 cas, et à la rilpivirine dans 2 cas, avec en conséquence une résistance croisée à l'éfavirenz (2/2), la névirapine (2/2) et l'étravirine (1/2).

Effets sur l'électrocardiogramme

L'effet du chlorhydrate de rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour sur l'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 60 adultes sains, avec 13 mesures sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre. Le chlorhydrate de rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associé à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

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

Expérience clinique

Patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement
L'efficacité d'Eviplera repose sur les analyses des données sur 96 semaines de deux études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle, C209 et C215. Des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont été inclus (n = 1 368) ; les critères d'inclusion étaient une charge virale plasmatique ≥ 5 000 copies d'ARN VIH-1/ml, une sensibilité aux IN[t]TI et l'absence de mutations spécifiques associées à la résistance à des INNTI. La méthodologie des études est identique à l'exception du traitement de fond. Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir soit 25 mg de chlorhydrate de rilpivirine une fois par jour (n = 686), soit 600 mg d'éfavirenz une fois par jour (n = 682) en plus d'un traitement de fond. Dans l'étude C209 (n = 690), l'association emtricitabine/ténofovir disoproxil constituait le traitement de fond. Dans l'étude C215 (n = 678), le traitement de fond était constitué de deux IN[t]TI choisis par l'investigateur : emtricitabine/ténofovir disoproxil (60 %, n = 406), lamivudine/zidovudine (30 %, n = 204) ou abacavir plus lamivudine (10 %, n = 68).

Dans l'analyse groupée des études C209 et C215 sur les patients ayant reçu un traitement de fond par emtricitabine/ténofovir disoproxil, les caractéristiques démographiques et les données à l'entrée dans l'étude étaient équilibrées entre les bras rilpivirine et éfavirenz. Le tableau 4 montre les principales données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'entrée dans l'étude. La charge virale médiane plasmatique était de 5,0 et 5,0 $\log_{10}$ copies d'ARN-VIH-1/ml et les taux médians de CD4+ étaient de 247 × 10^6 cellules/l et de 261 × 10^6 cellules/l pour les patients randomisés dans les bras rilpivirine et éfavirenz, respectivement.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et données à l'entrée de l'étude pour les patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral dans les études C209 et C215 (données groupées pour les patients recevant du chlorhydrate de rilpivirine ou de l'éfavirenz en association avec emtricitabine/ténofovir disoproxil) à la semaine 96

	Rilpivirine + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil n = 546
Caractéristiques démographiques		
Âge médian (intervalle), années	36,0 (18–78)	36,0 (19–69)
Sexe		
Masculin	78 %	79 %
Féminin	22 %	21 %
Origine ethnique		
Type caucasien	64 %	61 %
Type africain/afro-américain	25 %	23 %
Type asiatique	10 %	13 %
Autres	1 %	1 %
Interdiction de demander du fait de la réglementation locale	1 %	1 %
Caractéristiques liées à la maladie		
Charge virale médiane plasmatique à l'entrée dans l'étude (intervalle), en log10 copies d'ARN-VIH-1/ml	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
Taux médian de CD4+ à l'entrée dans l'étude (intervalle), × 10^6 cellules/l	247 (1–888)	261 (1–857)
Pourcentage de patients atteints d'une co-infection avec le VHB/VHC	7,7 %	8,1 %

Le tableau 5 présente une analyse de la réponse virologique (< 50 copies d'ARN-VIH-1/ml) à la fois à la semaine 48 et à la semaine 96 et de l'échec virologique en fonction de la charge virale initiale (données groupées provenant des deux études cliniques de phase III C209 et C215 pour le sous-groupe de patients recevant le traitement de fond par emtricitabine/ténofovir disoproxil). Le taux de réponse (charge virale indétectable confirmée < 50 copies d'ARN VIH-1/ml) à la semaine 96 était comparable entre les bras rilpivirine et éfavirenz. L'incidence des échecs virologiques était plus élevée dans le bras rilpivirine que dans le bras éfavirenz à la semaine 96 ; toutefois, la plupart des échecs virologiques se sont produits au cours des 48 premières semaines de traitement. Les arrêts pour cause d'événements indésirables étaient plus nombreux dans le bras éfavirenz que dans le bras rilpivirine à la semaine 96.

Tableau 5 : Résultats virologiques en fonction du traitement randomisé des études C209 et C215 (données groupées pour les patients recevant du chlorhydrate de rilpivirine ou de l'éfavirenz en association avec emtricitabine/ténofovir disoproxil) à la semaine 48 (analyse principale) et à la semaine 96

	Rilpivirine + Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil **n = 550**	**Efavirenz + Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil** **n = 546**	**Rilpivirine + Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil** **n = 550**	**Efavirenz + Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil** **n = 546**
	Semaine 48		**Semaine 96**	
Réponse globale (ARN VIH-1< 50 copies/ml [TLOVR[a]])[b]	83,5 % (459/550) (80,4 ; 86,6)	82,4 % (450/546) (79,2 ; 85,6)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
En fonction de la charge virale à l'entrée dans l'étude (copies/ml)				
≤ 100 000	**89,6 % (258/288)** **(86,1 ; 93,1)**	**84,8 % (217/256)** **(80,4 ; 89,2)**	**83,7 % (241/288)**	**80,8 % (206/255)**
> 100 000	76,7 % (201/262) (71,6 ; 81,8)	80,3 % (233/290) (75,8 ; 84,9)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
En fonction de la numération des lymphocytes CD4+ à l'entrée dans l'étude (x10^{6}cellules/l)				
< 50	51,7 % (15/29) (33,5 ; 69,9)	79,3 % (23/29) (64,6 ; 94,1)	48,3 % (28,9 ; 67,6)	72,4 % (55,1 ; 89,7)
≥ 50–200	80,9 % (123/152) (74,7 ; 87,2)	80,7 % (109/135) (74,1 ; 87,4)	71,1 % (63,8 ; 78,3)	72,6 % (65,0 ; 80,2)
≥ 200–350	86,3 % (215/249) (82,1 ; 90,6)	82,3 % (205/249) (77,6 ; 87,1)	80,7 % (75,8 ; 85,7)	78,7 % (73,6 ; 83,8)
≥ 350	89,1 % (106/119) (83,5 ; 94,7)	85,0 % (113/133) (78,9 ; 91,0)	84,0 % (77,4 ; 90,7)	80,5 % (73,6 ; 87,3)
Absence de réponse				
Échec virologique (ensemble des patients)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550)[c]	5,1 % (28/546)[d]
En fonction de la charge virale à l'entrée dans l'étude (copies/ml)				
≤ 100 000	**4,2 % (12/288)**	**2,3 % (6/256)**	**5,9 % (17/288)**	**2,4 % (6/255)**
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Décès	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Arrêts dus à un effet indésirable (EI)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Arrêts non associés à un EI[e]	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = nombre total de patients par groupe de traitement.
a Analyse en ITT du délai jusqu'à la perte de la réponse virologique (TLOVR ou *Time to Loss of Virologic Response*).
b La différence du taux de réponse est de 1 % (intervalle de confiance à 95 % −3 % à 6 %) en utilisant une approximation normale.
c 17 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et celle de la semaine 96 (6 patients dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/ml et 11 patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/ml). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Échec virologique » en « Arrêt non associé à un EI ».
d 10 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et celle de la semaine 96 (3 patients dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/ml et 7 patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/ml). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Échec virologique » en « Arrêt non associé à un EI ».

e Par exemple, perte de suivi, non observance, retrait du consentement.

Il a été montré que l'association emtricitabine/ténofovir disoproxil + chlorhydrate de rilpivirine est non inférieure à l'association emtricitabine/ténofovir disoproxil + éfavirenz pour obtenir < 50 copies d'ARN VIH-1/ml.

À la semaine 96, les variations moyennes de la numération des lymphocytes CD4+ par rapport à l'entrée dans l'étude ont été de + 226 x 10^6 cellules/L et + 222 x 10^6 cellules/l dans les groupes rilpivirine et éfavirenz, respectivement, pour les patients recevant le traitement de fond par emtricitabine/ténofovir disoproxil.

Il n'y a pas eu de nouveaux profils de résistance croisée à la semaine 96 par rapport à la semaine 48. Le tableau 6 présente les résultats des tests de résistance à la semaine 96 pour les patients présentant un échec virologique et une résistance phénotypique définis par le protocole :

Tableau 6 : Résultats des tests de résistance phénotypique des études C209 et C215 (données groupées pour les patients recevant du chlorhydrate de rilpivirine ou de l'éfavirenz en association avec emtricitabine/ténofovir disoproxil) à la semaine 96 (basés sur les analyses de résistance)

	Rilpivirine + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil **n = 550**	**Efavirenz + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil** **n = 546**
Résistance à l'emtricitabine/lamivudine	7,3 % (40/550)	0,9 % (5/546)
Résistance à la rilpivirine	5,6 % (31/550)	0
Résistance à l'éfavirenz	5,1 % (28/550)	2,2 % (12/546)

Chez ces patients en échec d'un traitement par Eviplera et qui ont développé une résistance à Eviplera, une résistance croisée à d'autres INNTI (étravirine, éfavirenz, névirapine) a généralement été observée.

Patients infectés par le VIH-1 en succès virologique
Étude GS-US-264-0106
L'efficacité et la sécurité du changement de traitement pour Eviplera (STR) après un traitement par IP boosté par le ritonavir en association avec deux INTI ont été évaluées dans une étude ouverte randomisée chez des adultes infectés par le VIH-1 en succès virologique. Les patients devaient être sous leur premier ou deuxième traitement antirétroviral, ne pas avoir connu d'échec virologique, n'avoir aucune résistance actuelle ou antécédent de résistance à l'un des trois composants d'Eviplera, et être en succès virologique de façon stable (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) depuis au moins 6 mois avant la sélection. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour changer de traitement pour Eviplera lors de l'entrée dans l'étude (bras Eviplera, n = 317) ou rester sous leur traitement antirétroviral initial pendant 24 semaines (bras traitement inchangé, n = 159) avant de changer pour Eviplera pendant les 24 semaines suivantes (bras de changement différé, n = 152). L'âge moyen des patients était de 42 ans (intervalle : 19–73), 88 % étaient de sexe masculin, 77 % étaient de type caucasien, 17 % étaient de type africain et 17 % étaient de type hispanique/latino-américain. La numération moyenne des lymphocytes CD4 lors de l'entrée dans l'étude était de 584 × 10^6 cellules/l (intervalle : 42–1 484). La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation de ténofovir disoproxil et/ou de lopinavir/ritonavir dans le cadre du traitement initial.

Les résultats du traitement jusqu'à 24 semaines sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats en fonction du traitement randomisé dans l'étude GS-US-264-0106 à la semaine 24[a]

	Bras Eviplera n = 317	Bras de maintien du traitement initial (traitement inchangé) n = 159
Succès virologique après 24 semaines de traitement[b] ARN VIH-1 < 50 copies/ml	94 % (297/317)	90 % (143/159)
Échec virologique[c]	1 % (3/317)	5 % (8/159)
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 24		
Arrêt du médicament de l'étude dû à un EI ou au décès du patient[d]	2 % (6/317)	0 %
Arrêt du médicament de l'étude dû à d'autres raisons et dernier taux d'ARN VIH-1 disponible < 50 copies/ml[e]	3 % (11/317)	3 % (5/159)
Données manquantes dans cette fenêtre mais poursuite du médicament de l'étude	0 %	2 % (3/159)
Augmentation médiane des lymphocytes CD4+ par rapport à l'entrée dans l'étude (× 10^6 cellules/l)	+10	+22

a La fenêtre de la semaine 24 s'étend du jour 127 au jour 210 (inclus).
b Analyse Snapshot.
c Inclut les patients qui présentaient un taux d'ARN VIH-1 ≥ 50 copies/ml dans la fenêtre de la semaine 24, les patients ayant arrêté prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, les patients ayant arrêté pour des raisons autres qu'un effet indésirable (EI) ou le décès, et qui au moment de l'arrêt présentaient une charge virale ≥ 50 copies/ml.
d Inclut les patients ayant arrêté en raison d'un EI ou du décès à tout moment entre le jour 1 et la fenêtre de la semaine 24, avec pour conséquence l'absence de données virologiques sous traitement pendant la fenêtre indiquée.
e Inclut les patients ayant arrêté pour des raisons autres qu'un EI, le décès ou un manque/une perte d'efficacité, p. ex. retrait du consentement, perte de suivi, etc.

Le changement de traitement pour Eviplera s'est montré non inférieur au maintien du traitement par un IP boosté par le ritonavir en association avec deux INTI pour maintenir un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (différence entre traitements [IC à 95 %] : + 3,8 % [−1,6 % à 9,1 %]).

Parmi les patients du bras traitement inchangé qui ont poursuivi leur traitement initial pendant 24 semaines et ensuite changé leur traitement pour Eviplera, 92 % (140/152) des patients présentaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml après 24 semaines d'Eviplera, ce qui est comparable aux résultats obtenus à la semaine 24 chez les patients ayant changé leur traitement pour Eviplera lors de l'entrée dans l'étude.

À la semaine 48, 89 % (283/317) des patients randomisés traités par Eviplera dès l'entrée dans l'étude (bras Eviplera) présentaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml, 3 % (8/317) ont été considérés comme étant en échec virologique (ARN VIH ≥ 50 copies/ml) et 8 % (26/317) n'avaient pas de données disponibles dans la fenêtre de la semaine 48. Parmi les 26 patients pour lesquels il n'y avait pas de données disponibles dans la fenêtre de la semaine 48, 7 patients avaient arrêté en raison d'un effet indésirable (EI) ou d'un décès, 16 patients avaient arrêté pour d'autres raisons et 3 patients présentaient des données manquantes mais avaient continué de recevoir le médicament de l'étude. La variation médiane de la numération des lymphocytes CD4 à la semaine 48 était de +17 × 10^6 cellules/l, dans l'analyse sous traitement.

7/317 patients (2 %) du bras Eviplera et 6/152 patients (4 %) du bras changement différé ont arrêté définitivement le médicament de l'étude en raison d'un effet indésirable apparu sous traitement (EIAT). Aucun patient n'a arrêté l'étude en raison d'EIAT dans le bras traitement inchangé.

Étude GS-US-264-0111
L'efficacité, la sécurité et les propriétés pharmacocinétiques du changement de traitement pour Eviplera (STR) après un traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (STR) ont été évaluées dans une étude en ouvert chez des adultes infectés par le VIH-1 en succès virologique. Les patients devaient n'avoir reçu précédemment qu'un traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil comme premier traitement antirétroviral pendant au moins trois mois, et être désireux de changer de traitement en raison d'une intolérance à l'éfavirenz. Les patients devaient être en succès virologique de façon stable depuis au moins 8 semaines avant l'entrée dans l'étude, n'avoir aucune résistance actuelle ou antécédent de résistance à l'un des trois composants d'Eviplera, et présenter un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml lors de la sélection. Les patients ont changé leur traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil pour un traitement par Eviplera sans période de wash-out entre les deux. Parmi les 49 patients ayant reçu au moins une dose d'Eviplera, 100 % des patients sont restés en situation de succès virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) à la semaine 12 et à la semaine 24. À la semaine 48, 94 % (46/49) des patients sont restés en succès virologique et 4 % (2/49) ont été considérés comme étant en échec virologique (ARN VIH-1 ≥ 50 copies/ml). Aucune donnée n'était disponible dans la fenêtre de la semaine 48 pour un patient (2 %) ; la prise du médicament de l'étude a été interrompue en raison d'une violation du protocole (c.-à-d. raison autre qu'un EI ou le décès) et son dernier taux d'ARN VIH-1 disponible était < 50 copies/ml.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Eviplera dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Grossesse

La rilpivirine (prise sous forme d'un comprimé d'Eviplera chez 16 patientes sur 19 et prise en association à d'autres traitements antirétroviraux chez

3 patients sur 19) a été évaluée dans l'étude TMC114HIV3015 chez des femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres et en période post-partum. Les données de pharmacocinétique ont démontré que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral était approximativement 30 % plus faible au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum (6–12 semaines). La réponse virologique était généralement préservée au cours de l'étude : sur les 12 patientes ayant terminé l'étude, 10 patientes étaient indétectables à la fin de l'étude ; chez les 2 autres patientes, une augmentation de la charge virale a été observée uniquement en période post-partum, en raison d'une suspicion d'observance sous-optimale pour au moins 1 patiente. Aucune transmission mère-enfant n'est survenue chez les 10 nouveau-nés dont les mères ont terminé l'étude et pour lesquels le statut VIH était connu. La rilpivirine a été bien tolérée au cours de la grossesse et en période post-partum. Il n'y a eu aucune nouvelle donnée de sécurité par rapport au profil de sécurité connu de la rilpivirine chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé d'Eviplera et d'une gélule d'emtricitabine dosée à 200 mg, d'un comprimé pelliculé de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate) dosé à 25 mg et d'un comprimé pelliculé de ténofovir disoproxil dosé à 245 mg a été établie après administration d'une dose unique à des sujets sains non à jeun. Après administration orale d'Eviplera avec de la nourriture, l'emtricitabine a été rapidement et largement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales survenant dans les 2,5 heures après la prise. Les concentrations plasmatiques maximales de ténofovir ont été observées dans les 2 heures et les concentrations plasmatiques maximales de rilpivirine sont généralement obtenues dans les 4 à 5 heures. Après administration orale de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et converti en ténofovir. La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine à partir de gélules de 200 mg a été estimée à 93 %. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir des comprimés de ténofovir disoproxil chez des patients à jeun était d'environ 25 %. La biodisponibilité absolue de la rilpivirine n'est pas connue. L'administration d'Eviplera à des sujets adultes sains avec un repas léger (390 kcal) ou un repas standard (540 kcal) a entraîné une augmentation de l'exposition à la rilpivirine et au ténofovir par rapport à une administration à jeun. La C_{max} et l'ASC de la rilpivirine ont augmenté de 34 % et 9 % (repas léger) et de 26 % et 16 % (repas standard), respectivement. La C_{max} et l'ASC du ténofovir ont augmenté de 12 % et 28 % (repas léger) et de 32 % et 38 % (repas standard), respectivement. L'exposition à l'emtricitabine n'a pas été modifiée par la nourriture. Eviplera doit être administré avec de la nourriture pour garantir une absorption optimale (voir rubrique 4.2).

Distribution

Après administration intraveineuse, les volumes de distribution des composants simples emtricitabine et ténofovir à l'état d'équilibre sont estimés à environ 1 400 ml/kg et 800 ml/kg respectivement. Après administration orale des composants simples emtricitabine et ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir diffusent largement dans la plupart des tissus. La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02–200 µg/ml. La liaison *in vitro* de la rilpivirine aux protéines plasmatiques humaines, principalement l'albumine, est d'environ 99,7 %. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 % et 7,2 % respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Les expériences *in vitro* indiquent que le chlorhydrate de rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par le système du CYP3A. Les études *in vitro* ont montré que ni le ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. L'emtricitabine et le ténofovir n'ont pas entraîné *in vitro* l'inhibition du métabolisme des médicaments par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation de ces médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 ml/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration orale d'une dose unique de rilpivirine marquée au [C^{14}], 85 % et 6,1 % de la radioactivité pourraient, en moyenne, être retrouvés dans les fèces et les urines, respectivement. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée a représenté en moyenne 25 % de la dose administrée. Seules des quantités négligeables de rilpivirine inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées dans les urines.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif (transporteur d'anions organiques humains 1 [hOAT1]), environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente a été estimée à environ 307 ml/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 ml/min, ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Personnes âgées
L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIH a montré que la pharmacocinétique de la rilpivirine n'est pas différente dans la tranche d'âges (18 à 78 ans) évaluée, avec seulement 2 patients âgés de 65 ans ou plus.

Sexe
Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir ne diffèrent pas en fonction du sexe. Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de la rilpivirine n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Origine ethnique
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante due à l'origine ethnique n'a été identifiée.

Population pédiatrique
D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 4 mois à 18 ans) a été comparable à celle observée chez l'adulte. La pharmacocinétique de la rilpivirine et du ténofovir disoproxil chez les enfants et les adolescents est en cours d'étude. Aucune recommandation posologique pour les patients pédiatriques ne peut être effectuée en raison de l'insuffisance des données (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Des données limitées issues d'études cliniques soutiennent l'administration quotidienne d'Eviplera chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 50–80 ml/min). Cependant, les données de sécurité à long terme pour l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil qui entrent dans la composition d'Eviplera n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, Eviplera devra être utilisé uniquement si l'on estime que les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr < 50 ml/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil qui ne peut pas être obtenue avec l'association fixe (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés principalement après administration d'une dose unique de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil chez des patients non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale était défini en fonction de la valeur initiale de la ClCr (fonction rénale normale : ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère : ClCr = 50–79 ml/min ; insuffisance rénale modérée : ClCr = 30–49 ml/min et sévère quand ClCr = 10–29 ml/min).

L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 (25 %) µg•h/ml chez les patients ayant une fonction rénale normale à 20 (6 %) µg•h/ml, 25 (23 %) µg•h/ml et 34 (6 %) µg•h/ml chez les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère.

L'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2 185 (12 %) ng•h/ml chez les patients ayant une fonction rénale normale à 3 064 (30 %) ng•h/ml, 6 009 (42 %) ng•h /ml et 15 985 (45 %) ng•h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

Chez des patients à un stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse : entre les dialyses, l'exposition a augmenté de façon substantielle sur 72 heures atteignant 53 (19 %) µg•h/ml d'emtricitabine et atteignant 42 857 (29 %) ng•h/ml de ténofovir sur 48 heures.

Une petite étude clinique a été menée afin d'évaluer la sécurité, l'activité antivirale et la pharmacocinétique du ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale. Chez un sous-groupe de patients présentant une ClCr initiale de 50 à 60 ml/min et ayant reçu une dose quotidienne unique, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées.

La pharmacocinétique de la rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination rénale de la rilpivirine est peu importante. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou à un stade d'IRT, les concentrations plasmatiques peuvent être accrues en raison de l'altération de l'absorption, de la distribution et/ou du métabolisme du médicament du fait de l'insuffisance rénale. Comme la rilpivirine est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une hémodialyse ou une dialyse péritonéale l'élimine de manière significative (voir rubrique 4.9).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation de la dose d'Eviplera n'est suggérée mais la prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Eviplera n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C). Par conséquent, Eviplera n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4)

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique.

Le chlorhydrate de rilpivirine est essentiellement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de CPT : classe A) à 8 témoins appariés et 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de CPT : classe B) à 8 témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine était de 47 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 5 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C) (voir rubrique 4.2). Cependant, une augmentation significative de l'exposition à la rilpivirine pharmacologiquement active, sous forme libre, ne peut pas être exclue en cas d'insuffisance modérée.

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des sujets non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de CPT. La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l'$ASC_{0-\infty}$ du ténofovir ont été respectivement de 223 (34,8 %) ng/ml et 2.050 (50,8 %) ng•h/ml chez les sujets normaux contre respectivement 289 (46,0 %) ng/ml et 2.310 (43,5 %) ng•h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/ml et 2.740 (44,0 %) ng•h/ml chez ceux ayant une insuffisance hépatique sévère.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C
D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les patients infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH.

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

Changement de traitement par Eviplera après un traitement à base d'éfavirenz
Les données d'efficacité issues de l'étude GS-US-264-0111 (voir rubrique 5.1) indiquent que la brève période d'exposition réduite à la rilpivirine n'a pas d'effet sur l'efficacité antivirale d'Eviplera. En raison de la baisse des taux plasmatiques d'éfavirenz, l'effet inducteur a diminué et les concentrations de la rilpivirine ont commencé à se normaliser. Pendant la période de baisse des taux plasmatiques d'éfavirenz et d'augmentation des taux plasmatiques de rilpivirine faisant suite au changement de traitement, aucun des patients n'a présenté simultanément des taux d'éfavirenz ou de rilpivirine inférieurs à leurs CI_{90} correspondantes. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire suite au changement de traitement par Eviplera après un traitement comportant de l'éfavirenz.

Grossesse et période post-partum
Après la prise quotidienne de 25 mg de rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral, l'exposition totale à la rilpivirine a été plus faible pendant la grossesse (similaire pour les deuxième et troisième trimestres) en comparaison à la période post-partum. La diminution de la fraction libre non liée de l'exposition à la rilpivirine (c.-à-d. active) au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum a été moins prononcée que celle de

la rilpivirine totale.

Chez les femmes ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour au cours du deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la Cmax, de l'ASC24h et de la Cmin pour la rilpivirine totale ont été, respectivement, 21 %, 29 % et 35 % plus faibles en comparaison à la période post-partum ; au cours du troisième trimestre de la grossesse, les valeurs de la Cmax, de l'ASC24h et de la Cmin ont été, respectivement, 20 %, 31 % et 42 % plus faibles en comparaison à la période post-partum.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour le chlorhydrate de rilpivirine, les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de devenir du médicament, de génotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez le rongeur, une toxicité hépatique associée à une induction des enzymes hépatiques a été observée. Chez le chien, des effets cholestatiques ont été notés.

Chez la souris et le rat, des études de cancérogenèse effectuées avec la rilpivirine ont révélé un potentiel oncogène spécifique à ces espèces, mais ces études ne semblent pas être pertinentes chez l'homme.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le passage transplacentaire de la rilpivirine est limité. On ne sait pas si la rilpirivine traverse la barrière placentaire chez la femme enceinte. Chez le rat et le lapin, aucune tératogénicité n'a été rapportée avec la rilpivirine.

Pour le ténofovir disoproxil, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicitié, de cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré des modifications rénales et osseuses et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la DMO (rats et chiens).

Les études de génotoxicité et de toxicologie en administration répétée d'un mois ou moins avec l'association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil n'ont pas montré d'exacerbation des effets toxiques par rapport aux études sur les composants administrés séparément.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Polysorbate 20
Povidone
Amidon de maïs prégélatinisé

Pelliculage

Hypromellose
Laque aluminique d'indigotine
Lactose monohydraté
Polyéthylène glycol
Oxyde de fer rouge
Laque aluminique de jaune orangé S (E 110)
Dioxyde de titane
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), fermeture de sécurité enfant en polypropylène avec un déshydratant de gel de silice.

Les boîtes suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes de 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/11/737/001
EU/1/11/737/002

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

Date de première autorisation : 28 novembre 2011
Date du dernier renouvellement : 22 juillet 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2024

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