Rekambys

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REKAMBYS 600 mg suspension injectable à libération prolongée
REKAMBYS 900 mg suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon de 2 mL
Chaque flacon contient 600 mg de rilpivirine

Flacon de 3 mL
Chaque flacon contient 900 mg de rilpivirine

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée
Suspension de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

REKAMBYS, en association avec le cabotégravir injectable, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

Avant d'initier REKAMBYS, le professionnel de santé doit soigneusement sélectionner les patients qui acceptent le schéma d'injection requis et informer les patients de l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et réduire le risque de rebond virologique et de développement potentiel de résistance associée à l'oubli de doses.

Après l'arrêt de REKAMBYS en association avec le cabotégravir injectable, il est essentiel d'instaurer un autre traitement antirétroviral pleinement actif, au plus tard un mois après la dernière injection de REKAMBYS lorsqu'il est administré une fois par mois, ou au plus tard deux mois après la dernière injection de REKAMBYS lorsqu'il est administré tous les 2 mois (voir rubrique 4.4).

L'information produit du cabotégravir injectable doit être consultée afin de connaître les recommandations posologiques.

Posologie

Le traitement par REKAMBYS peut être initié avec ou sans instauration par voie orale (directement par injection).

Le médecin et le patient peuvent décider d'utiliser les comprimés de rilpivirine pour une instauration par voie orale avant l'initiation des injections de REKAMBYS afin d'évaluer la tolérance (voir Tableau 1), ou peuvent initier directement le traitement par REKAMBYS (voir les recommandations pour la posologie mensuelle dans le Tableau 2 et pour la posologie tous les 2 mois dans le Tableau 3).

Adultes et adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg)

Instauration par voie orale
Lorsqu'ils sont utilisés pour l'instauration par voie orale avant l'initiation de REKAMBYS, la rilpivirine et le cabotégravir doivent être pris ensemble sous forme de comprimés par voie orale pendant environ 1 mois (au moins 28 jours) afin d'évaluer la tolérance à la rilpivirine et au cabotégravir. Un comprimé de rilpivirine 25 mg avec un comprimé de cabotégravir 30 mg doivent être pris ensemble une fois par jour pendant le repas (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Schéma posologique pour l'instauration orale

	Instauration orale
Médicament	**Pendant un mois (au moins 28 jours), suivi de l'injection d'initiation[a]**
Rilpivirine	25 mg une fois par jour avec un repas
Cabotégravir	30 mg une fois par jour

[a] voir le Tableau 2 pour le schéma posologique des injections mensuelles et le Tableau 3 pour le schéma posologique des injections tous les 2 mois

Administration chaque mois
Injection d'initiation (900 mg correspondant à 3 mL)
Le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou de l'instauration orale, la dose initiale recommandée de rilpivirine injectable est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg.

Injection d'entretien (600 mg correspondant à 2 mL)
Après l'injection d'initiation, la dose de rilpivirine recommandée pour les injections d'entretien est d'une injection intramusculaire mensuelle unique de 600 mg. Les patients peuvent recevoir les injections jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date prévue de l'injection mensuelle.

Tableau 2 : Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire mensuelle

Médicament	Injection d'initiation	Injections d'entretien
	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration orale (s'il est utilisé)	**Un mois après l'injection d'initiation et tous les mois suivants**
Rilpivirine	900 mg	600 mg
Cabotégravir	600 mg	400 mg

Administration tous les 2 mois
Injections d'initiation à 1 mois d'intervalle (900 mg correspondant à 3 mL)
Le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou de l'instauration orale, la dose initiale recommandée de rilpivirine injectable est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg.

Un mois plus tard, une deuxième injection intramusculaire de 900 mg doit être administrée. Les patients peuvent recevoir la seconde injection de 900 mg jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date d'administration prévue.

Injections d'entretien à 2 mois d'intervalle (900 mg correspondant à 3 mL)
Après les injections d'initiation, la dose de rilpivirine recommandée pour l'injection d'entretien est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg administrée tous les 2 mois. Les patients peuvent recevoir des injections jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date prévue de l'injection tous les 2 mois.

Tableau 3 : Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire tous les 2 mois

Médicament	Injections d'initiation	Injections d'entretien
	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration orale (s'il est utilisé). Un mois plus tard, une seconde injection d'initiation doit être administrée.	**Deux mois après la dernière injection d'initiation et tous les 2 mois suivants**
Rilpivirine	900 mg	900 mg
Cabotégravir	600 mg	600 mg

Recommandations posologiques lors du passage des injections mensuelles aux injections tous les 2 mois
Les patients passant d'un schéma d'entretien avec des injections mensuelles à un schéma d'entretien avec des injections tous les 2 mois doivent recevoir une injection intramusculaire unique de 900 mg de REKAMBYS un mois après la dernière injection d'entretien de 600 mg de REKAMBYS, puis ensuite 900 mg tous les 2 mois.

Recommandations posologiques lors du passage d'injections tous les 2 mois à des injections mensuelles
Les patients passant d'un schéma d'entretien avec des injections tous les 2 mois à un schéma d'entretien avec des injections mensuelles doivent recevoir une injection intramusculaire unique de 600 mg de REKAMBYS deux mois après la dernière injection d'entretien de 900 mg de REKAMBYS, puis ensuite 600 mg tous les mois.

Oubli de doses
Les patients qui manquent une visite programmée pour une injection doivent faire l'objet d'une réévaluation clinique afin de s'assurer que la reprise du traitement est appropriée. Voir les Tableaux 4 et 5 pour les recommandations d'administration après une injection oubliée.

Oubli d'une injection mensuelle (administration par voie orale pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives)

Si un patient estime qu'il ne pourra pas se présenter à une visite programmée pour une injection dans les 7 jours qui suivent la date prévue, un traitement par voie orale (un comprimé de rilpivirine [25 mg] une fois par jour et un comprimé de cabotégravir [30 mg] une fois par jour) peut être utilisé pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives. Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements antirétroviraux (ARV) pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise 1 mois (± 7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS et de cabotégravir. L'administration par injection doit être reprise le dernier jour de l'administration orale conformément aux recommandations du Tableau 4.
S'il faut compenser un écart de plus de deux mois, c.-à-d., en cas de manquement de plus de deux injections mensuelles, un autre traitement par voie orale doit être instauré un mois (± 7 jours) après la dernière injection de REKAMBYS.

Tableau 4 : Recommandations posologiques de REKAMBYS après des injections manquées ou après un traitement par voie orale chez les patients recevant une injection mensuelle

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation
≤ 2 mois :	Poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 600 mg dès que possible.
> 2 mois :	Réadministrer une dose de 900 mg, puis poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 600 mg.

Oubli d'une injection tous les 2 mois (administration orale pour remplacer 1 injection tous les 2 mois)

Si un patient estime qu'il ne pourra pas se présenter à une visite programmée pour une injection dans les 7 jours qui suivent la date prévue, un traitement par voie orale (un comprimé de rilpivirine [25 mg] une fois par jour et un comprimé de cabotégravir [30 mg] une fois par jour) peut être utilisé pour remplacer une visite d'injection « tous les 2 mois ». Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements ARV pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise deux mois (± 7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS et de cabotégravir. L'administration par injection doit être reprise le dernier jour de l'administration orale, conformément aux recommandations du Tableau 5.
S'il faut compenser un écart de plus de deux mois, c.-à-d., en cas de manquement de plus d'une injection « tous les 2 mois », un autre traitement par voie orale doit être instauré deux mois (± 7 jours) après la dernière injection de REKAMBYS.

Tableau 5 : Recommandations posologiques de REKAMBYS après des injections manquées ou après un traitement par voie orale chez les patients recevant une injection tous les 2 mois

Visite d'injection manquée	Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation (toutes les injections sont de 3 mL)
Injection 2	**≤ 2 mois**	Reprendre avec une injection de 900 mg dès que possible puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 2 mois	Réadministrer une dose de 900 mg, suivie par une seconde injection d'initiation de 900 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
Injection 3 ou ultérieure	**≤ 3 mois**	Reprendre avec une injection de 900 mg dès que possible puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 3 mois	Réadministrer une dose de 900 mg, suivie par une seconde injection d'initiation de 900 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

Populations particulières

Personnes âgées
Les informations disponibles sur l'utilisation de REKAMBYS chez les patients âgés de > 65 ans sont limitées. Aucune adaptation posologique de REKAMBYS n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une insuffisance rénale terminale, l'association de REKAMBYS avec un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si les bénéfices sont supérieurs au risque. Les patients présentant une clairance de la créatinine estimée < 50 mL/min/1,73 m^2 n'ont pas été inclus dans les études de Phase 3. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets recevant une dialyse, bien que des différences de pharmacocinétique ne soient pas attendues dans cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B), mais la prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, REKAMBYS n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de REKAMBYS chez les enfants âgés de moins de 12 ans et les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour administration intramusculaire.

Des précautions doivent être prises pour éviter une injection accidentelle de REKAMBYS dans un vaisseau sanguin. La suspension doit être injectée lentement (voir rubrique 4.4).

Avant l'administration, le flacon de REKAMBYS doit être amené à température ambiante.

REKAMBYS doit être administré par un professionnel de santé. Pour les instructions concernant l'administration, voir les « Instructions d'utilisation » de la notice. Ces instructions doivent être attentivement suivies lors de la préparation de la suspension injectable afin d'éviter les fuites.

REKAMBYS doit toujours être co-administré avec le cabotégravir injectable. Les injections de REKAMBYS et de cabotégravir doivent être administrées au cours de la même visite, sur des sites d'injection distincts dans le muscle fessier. L'ordre des injections est sans importance.

Lors de l'administration de REKAMBYS, le professionnel de santé doit tenir compte de l'indice de masse corporelle (IMC) du patient afin de s'assurer que la longueur de l'aiguille est suffisante pour atteindre le muscle fessier. La boîte contient 1 aiguille pour injection (voir rubrique 6.5).

Le flacon doit être tenu fermement et agité vigoureusement pendant 10 secondes. Le flacon doit être retourné et la remise en suspension doit être vérifiée. La suspension doit avoir un aspect homogène. Si elle n'est pas homogène, le flacon doit être agité de nouveau. Il est normal de voir des petites bulles d'air.

Les injections doivent être administrées au niveau du site ventro-glutéal (recommandé) ou dorso-glutéal.

4.3 Contre-indications

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

REKAMBYS ne doit pas être co-administré avec les médicaments suivants, car des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine peuvent survenir (dues à l'induction enzymatique du CYP3A), ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de REKAMBYS (voir rubrique 4.5) :

- les anticonvulsivants carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
- les antimycobactériens rifabutine, rifampicine, rifapentine
- le glucocorticoïde systémique dexaméthasone, sauf en cas de traitement à dose unique
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de résistance après l'arrêt du traitement

Afin de réduire le risque d'émergence de résistance, il est essentiel d'instaurer un autre traitement antirétroviral, pleinement actif, au plus tard un mois après la dernière injection de REKAMBYS en cas d'administration tous les mois, ou au plus tard deux mois après la dernière injection de REKAMBYS en cas d'administration tous les 2 mois.

En cas de suspicion d'échec virologique, un autre traitement devra être instauré dès que possible.

Propriétés liées à l'action prolongée de la rilpivirine injectable

Des concentrations résiduelles de rilpivirine peuvent rester dans la circulation systémique des patients pendant une période prolongée (jusqu'à 4 ans chez certains patients) et doivent être prises en compte lors de l'arrêt de REKAMBYS (voir rubriques 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Caractéristiques à l'inclusion associées à un échec virologique

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des analyses multivariées qui montrent qu'une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes à l'inclusion peut être associée à un risque accru d'échec virologique : mutations de résistance archivées à la rilpivirine, sous-type du VIH-1 A6/A1 ou IMC ≥ 30 kg/m^2. Les données disponibles suggèrent qu'un échec virologique survient plus souvent lorsque ces patients sont traités selon le schéma posologique tous les 2 mois par rapport au schéma posologique mensuel. Chez les patients ayant un historique de traitement incomplet ou incertain sans analyses de résistance avant traitement, la prudence est recommandée en présence ; soit d'un IMC ≥ 30 kg/m^2, soit d'un sous-type du VIH-1 A6/A1 (voir rubrique 5.1).

Réactions post-injection

Une administration intraveineuse accidentelle peut entraîner des effets indésirables dûs à des concentrations plasmatiques transitoirement élevées. Dans les études cliniques, des réactions post-injection graves ont été rapportées dans les minutes suivant l'injection de rilpivirine incluant des symptômes tels que dyspnée, bronchospasme, agitation, crampes abdominales, rash/urticaire, sensations vertigineuses, bouffées congestives,

hyperhidrose, engourdissement buccal, variations de la tension artérielle et douleurs (par ex. dans le dos et la poitrine). Ces événements ont été très rares et ont commencé à s'améliorer dans les minutes suivants l'injection. Certains patients ont reçu un traitement symptomatique prescrit par leur médecin.

Suivre attentivement les « Instructions d'utilisation » lors de la préparation et de l'administration de REKAMBYS (voir rubrique 4.2). Observer les patients brièvement (environ 10 minutes) après l'injection. Si un patient présente une réaction post-injection, surveiller et traiter selon les indications cliniques.

Cardiovasculaire

REKAMBYS doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est co-administré avec un médicament présentant un risque connu de torsade de pointes. À des doses supra-thérapeutiques (75 et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine orale a été associée à un allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme (ECG) (voir rubriques 4.5, 4.8 et 5.2). La rilpivirine orale à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de rilpivirine après des injections de REKAMBYS sont comparables à celles observées pendant un tel traitement par rilpivirine orale.

Co-infection par le VHB/VHC

Les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B ont été exclus des études avec REKAMBYS. Il n'est pas recommandé d'initier REKAMBYS chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. Chez les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B recevant de la rilpivirine orale, l'incidence d'une élévation des enzymes hépatiques était plus élevée que chez les patients recevant de la rilpivirine orale non co-infectés par le virus de l'hépatite B. Les médecins doivent consulter les recommandations de traitement en vigueur pour la prise en charge de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B.

Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite C. Chez les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite C recevant de la rilpivirine orale, l'incidence d'une élévation des enzymes hépatiques était plus élevée que chez les patients recevant de la rilpivirine orale non co-infectés par le virus de l'hépatite C. L'exposition pharmacocinétique à la rilpivirine orale et injectable chez les patients co-infectés était comparable à celle observée chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite C. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée chez les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite C.

Interactions avec d'autres médicaments

REKAMBYS ne doit pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux, à l'exception du cabotégravir injectable pour le traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les données sur REKAMBYS chez les femmes enceintes sont limitées. REKAMBYS n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel. De plus faibles expositions à la rilpivirine orale ont été observées lorsque la rilpivirine 25 mg une fois par jour a été prise pendant la grossesse. Dans les études de Phase 3 sur la rilpivirine orale, une exposition plus faible à la rilpivirine, similaire à celle observée pendant la grossesse, a été associée à un risque accru d'échec virologique ; par conséquent, la charge virale doit être étroitement surveillée. Le passage à un autre traitement antirétroviral (ARV) doit être envisagé comme alternative (voir rubriques 4.6, 5.1 et 5.2).

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 apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à Pneumocystis jirovecii. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que REKAMBYS ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et qu'ils peuvent toujours développer des infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

REKAMBYS, en association avec le cabotégravir injectable, constitue un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement du VIH-1. C'est pourquoi des informations sur les interactions avec d'autres médicaments antirétroviraux ne sont pas fournies. Du point de vue des interactions médicamenteuses, il n'existe aucune restriction relative à l'utilisation d'autres médicaments antirétroviraux, après l'arrêt du traitement par REKAMBYS.

Pour l'instauration orale du traitement par rilpivirine et dans le cas où des doses oubliées sont remplacées par un traitement par rilpivirine orale, consulter le RCP de la rilpivirine orale en comprimés afin d'obtenir des informations sur les interactions médicamenteuses.

Médicaments modifiant l'exposition à la rilpivirine

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

Lors de l'utilisation de la rilpivirine orale, les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre-indiqués (voir le RPC de la rilpivirine en comprimés, rubrique 4.3).

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

La rilpivirine ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition aux médicaments métabolisés par les enzymes du CYP.

La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P *in vitro* (CI_{50} de 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine orale (25 mg une fois par jour) n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la digoxine.

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.

Tableau des interactions

Les interactions établies et théoriques sélectionnées entre la rilpivirine et les médicaments co-administrés sont présentées dans le Tableau 6 et se basent sur les études menées sur la rilpivirine orale, ou sont des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de survenir (l'augmentation est indiquée par le symbole « ↑ », la diminution par « ↓ », l'absence de changement par « ↔ », « NA » signifie non applicable, et « IC » intervalle de confiance).

Tableau 6 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments

Médicaments par classes thérapeutiques	**Interaction** **Variation de la moyenne géométrique (%)Ω**	**Recommandations concernant la co-administration**
AGENTS ANTIVIRAUX		
Cabotégravir	cabotégravir ASC ↔ cabotégravir C_{min} ↔ cabotégravir C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↓ 8 % rilpivirine C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ribavirine	Non étudiée. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues. (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec ces anticonvulsivants dans la mesure où la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
ANTIFONGIQUES AZOLÉS		
Kétoconazole*# 400 mg une fois par jour	kétoconazole ASC ↓ 24 % kétoconazole C_{min} ↓ 66 % kétoconazole C_{max} ↔ (induction du CYP3A due à la posologie élevée de la rilpivirine dans l'étude) rilpivirine ASC ↑ 49 % rilpivirine C_{min} ↑ 76 % rilpivirine C_{max} ↑ 30 % (inhibition des enzymes CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Non étudiée. L'utilisation concomitante de REKAMBYS avec des antifongiques azolés peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine. (inhibition des enzymes CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
ANTIMYCOBACTÉRIENS		

Rifabutine*# 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (+ 25 mg de rilpivirine une fois par jour) 300 mg une fois par jour (+ 50 mg de rilpivirine une fois par jour)	rifabutine ASC ↔ rifabutine C_{min} ↔ rifabutine C_{max} ↔ 25-*O*-désacétyl-rifabutine ASC ↔ 25-*O*-désacétyl-rifabutine C_{min} ↔ 25-*O*-désacétyl-rifabutine C_{max} ↔ rilpivirine ASC↓ 42 % rilpivirine C_{min} ↓ 48 % rilpivirine C_{max} ↓ 31 % rilpivirine ASC ↑ 16 %* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↑ 43 %* * comparativement à la rilpivirine 25 mg une fois par jour seule (induction des enzymes du CYP3A)	REKAMBYS ne doit pas être utilisé en association avec la rifabutine car des recommandations posologiques spécifiques n'ont pas été établies. La co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
Rifampicine*# 600 mg une fois par jour	rifampicine ASC ↔ rifampicine C_{min} NA rifampicine C_{max} ↔ 25-désacétyl-rifampicine ASC ↓ 9 % 25-désacétyl-rifampicine C_{min} NA 25-désacétyl-rifampicine C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↓ 80 % rilpivirine C_{min} ↓ 89 % rilpivirine C_{max} ↓ 69 % (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la rifampicine dans la mesure où la co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues. (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la rifapentine dans la mesure où la co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
ANTIBIOTIQUES MACROLIDES		
Clarithromycine Érythromycine	Non étudiée. Une augmentation de l'exposition à la rilpivirine est attendue. (inhibition des enzymes CYP3A)	Lorsque cela est possible, des alternatives telles que l'azithromycine doivent être envisagées.
GLUCOCORTICOÏDES OU CORTICOSTÉROÏDES		
Dexaméthasone (par voie systémique, sauf en cas d'utilisation en dose unique)	Non étudiée. Des diminutions dose-dépendantes des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues. (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la dexaméthasone par voie systémique (sauf en cas de dose unique) car la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3). Des alternatives doivent être envisagées, particulièrement en cas d'utilisation à long terme.
ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone* 60-100 mg une fois par jour, dose individualisée	R(-) méthadone ASC ↓ 16 % R(-) méthadone C_{min} ↓ 22 % R(-) méthadone C_{max} ↓ 14 % rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↔* * sur la base de contrôles historiques	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de l'initiation d'un traitement associant la méthadone et la rilpivirine. Cependant, une surveillance clinique est recommandée car un traitement d'entretien par la méthadone peut nécessiter une adaptation posologique chez certains patients.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine*	digoxine ASC ↔ digoxine C_{min} NA digoxine C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
ANTIDIABÉTIQUES		

Metformine*	metformine ASC ↔ metformine C_{min} NA metformine C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (*Hypericum perforatum)*	Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues. (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec des produits contenant du millepertuis car la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
ANALGÉSIQUES		
Paracétamol*# 500 mg en dose unique	paracétamol ASC ↔ paracétamol C_{min} NA paracétamol C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↑ 26 % rilpivirine C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinyloestradiol* 0,035 mg une fois par jour Noréthindrone* 1 mg une fois par jour	éthinyloestradiol ASC ↔ éthinyloestradiol C_{min} ↔ éthinyloestradiol C_{max} ↑ 17 % noréthindrone ASC ↔ noréthindrone C_{min} ↔ noréthindrone C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↔* * sur la base de contrôles historiques	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE L'HMG CO-A RÉDUCTASE		
Atorvastatine*# 40 mg une fois par jour	atorvastatine ASC↔ atorvastatine C_{min} ↓ 15 % atorvastatine C_{max} ↑ 35 % rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↓ 9 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildénafil*# 50 mg en dose unique	sildénafil ASC ↔ sildénafil C_{min} NA sildénafil C_{max} ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C_{max} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Vardénafil Tadalafil	Non étudiée.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Ω % d'augmentation/diminution basé sur les études des interactions médicamenteuses avec la rilpivirine orale
* L'interaction entre la rilpivirine et le médicament a été évaluée au cours d'une étude clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses présentées sont des prédictions.
\# Cette étude d'interaction a été réalisée à une posologie supérieure à la dose recommandée pour la rilpivirine afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose recommandée de 25 mg de rilpivirine une fois par jour.

Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT

La rilpivirine orale à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de rilpivirine après des injections de REKAMBYS, à la dose recommandée de 600 mg une fois par mois ou de 900 mg tous les 2 mois, sont comparables à celles obtenues avec la rilpivirine orale à une dose de 25 mg une fois par jour. Une étude menée chez des sujets sains a montré que des doses supra-thérapeutiques de rilpivirine orale (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) entraînent un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (voir rubrique 5.1). REKAMBYS doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est co-administré avec un médicament présentant un risque connu de torsade de pointes (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'effet de REKAMBYS sur la grossesse chez la femme n'est pas connu.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte avec la rilpivirine orale (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de la rilpivirine.

Une étude sur 19 femmes enceintes traitées par la rilpivirine orale en association avec un traitement de fond au cours des deuxième et troisième trimestres, et postpartum, a montré des expositions plus faibles à la rilpivirine orale pendant la grossesse ; par conséquent, la charge virale doit être étroitement surveillée lorsque REKAMBYS est utilisé pendant la grossesse.

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

REKAMBYS n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel.

Un traitement oral alternatif doit être envisagé conformément aux recommandations de traitement en vigueur. Après l'arrêt de REKAMBYS, la rilpivirine peut rester dans la circulation systémique pendant une durée allant jusqu'à 4 ans chez certains patients (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Sur la base des données chez l'animal, il est attendu que la rilpivirine soit excrétée dans le lait maternel humain, bien que cela n'ait pas été confirmé chez l'Homme. La rilpivirine est susceptible d'être présente dans le lait maternel humain pendant une durée allant jusqu'à 4 ans chez certains patients après l'arrêt de REKAMBYS.

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

Fertilité

Il n'existe pas de donnée chez l'Homme concernant les effets de la rilpivirine sur la fertilité. Aucun effet cliniquement significatif sur la fertilité n'a été observé dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

Les patients doivent être informés qu'une fatigue, des sensations vertigineuses et une somnolence peuvent survenir en cours de traitement par REKAMBYS (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans les études avec une administration tous les mois étaient des réactions au site d'injection (jusqu'à 84 %), des céphalées (jusqu'à 12 %) et de la fièvre (10 %).
Les EI les plus fréquemment rapportés avec une administration tous les 2 mois étaient des réactions au site d'injection (jusqu'à 76 %), des céphalées (7 %) et de la fièvre (7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour la rilpivirine et/ou le cabotégravir sont présentés par classe de système d'organe (CSO) et par fréquence (voir Tableau 7). Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100).

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des effets indésirables[1]

Classe de systèmes d'organes (CSO) MedDRA	Catégorie de fréquence	EI pour le traitement rilpivirine + cabotégravir
Affections du système sanguin et lymphatique	Fréquent	diminution du taux de globules blancs[2], diminution de l'hémoglobine[2], diminution du taux de plaquettes[2]
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire[2]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	augmentation du cholestérol total (à jeun)[2], augmentation du cholestérol LDL (à jeun)[2]
	Fréquent	diminution de l'appétit[2], augmentation des triglycérides (à jeun)[2]
Affections psychiatriques	Fréquent	dépression, anxiété, rêves anormaux, insomnie, troubles du sommeil[2], humeur dépressive[2]
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalées
	Fréquent	sensations vertigineuses
	Peu fréquent	somnolence, réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	augmentation de l'amylase pancréatique[2]
	Fréquent	nausées, vomissements, douleur abdominale[3], flatulences, diarrhée, gêne abdominale[2], sécheresse de la bouche[2], augmentation de la lipase[2]
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée[4]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	réactions au site d'injection (douleur et gêne, nodule, induration), fièvre[5]
	Fréquent	réactions au site d'injection (gonflement, érythème, prurit, ecchymoses, sensation de chaleur, hématome), fatigue, asthénie, malaise
	Peu fréquent	réactions au site d'injection (cellulite, abcès, anesthésie, hémorragie, changement de couleur)
Investigations	Fréquent	augmentation du poids
	Peu fréquent	augmentation des transaminases, augmentation de la bilirubine sanguine

1 La fréquence des EI identifiés est basée sur tous les cas rapportés de survenue d'événements et ne se limite pas à ceux considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés.
2 Effets indésirables additionnels observés avec la rilpivirine orale dans d'autres études.
3 Douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : douleur abdominale, douleur de la partie supérieure de l'abdomen.
4 Eruption cutanée inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.
5 Fièvre comprend le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : fièvre, sensation de chaud, température augmentée. La majorité des cas de fièvre ont été rapportés dans la semaine suivant les injections.

Le profil de sécurité global dans l'étude FLAIR aux semaines 96 et 124 était comparable à celui observé à la semaine 48, sans nouvelles données de sécurité identifiées. Dans la phase d'extension de l'étude FLAIR, il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié après l'initiation du traitement injectable par rilpivirine et cabotégravir directement par injection lié à l'absence de phase d'instauration orale.

Description de certains effets indésirables

Réactions locales au site d'injection (RSI)
Jusqu'à 1 % des sujets ont arrêté le traitement par la rilpivirine injectable et le cabotégravir injectable en raison de RSI.

Les réactions au site d'injection étaient généralement d'intensité légère (grade 1, chez 70 %-75 % des sujets) ou modérée (grade 2, chez 27 %-36 % des sujets). 3 à 4 % des patients ont présenté des RSI sévères (grade 3). La durée médiane des événements de RSI était de 3 jours. Le pourcentage de patients signalant des RSI a diminué au fil du temps.

Augmentation du poids corporel
A la semaine 48, dans les études de Phase 3 FLAIR et ATLAS, les patients ayant reçu de la rilpivirine plus du cabotégravir présentaient une prise de poids médiane de 1,5 kg ; les patients du groupe ayant continué leur traitement antirétroviral en cours (TAC) présentaient une prise de poids médiane de 1,0 kg (analyse groupée).

Dans chacune des études FLAIR et ATLAS, la prise de poids médiane était respectivement de 1,3 kg et 1,8 kg dans les bras rilpivirine plus cabotégravir, contre 1,5 kg et 0,3 kg dans les bras TAC.

A la semaine 48, dans ATLAS-2M, la prise de poids médiane dans les bras d'administration mensuelle et tous les 2 mois de rilpivirine + cabotégravir était de 1,0 kg.

Modifications des tests biologiques
Des transaminases (ALAT/ASAT) augmentées ont été observées chez les sujets recevant rilpivirine plus cabotégravir au cours des études cliniques. Ces élévations étaient principalement imputables à une hépatite virale aiguë. Quelques sujets sous traitement par rilpivirine orale plus cabotégravir oral ont présenté des élévations des transaminases attribuées à une suspicion d'hépatotoxicité médicamenteuse ; ces changements ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

De faibles augmentations, non progressives, de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées avec le traitement par rilpivirine plus cabotégravir. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents car ils reflètent probablement une compétition entre le cabotégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie de clairance commune (UGT1A1).

Des lipases augmentées ont été observées au cours des essais cliniques avec rilpivirine plus cabotégravir. Des augmentations de la lipase de grade 3 et 4 sont survenues à une incidence plus élevée avec rilpivirine plus cabotégravir qu'avec le TAC. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et n'ont pas conduit à l'arrêt de rilpivirine plus cabotegravir. Un cas fatal de pancréatite avec une augmentation de la lipase de grade 4 et des facteurs confondants (dont un antécédent de pancréatite) a été rapporté dans l'étude ATLAS-2M et pour lequel le lien de causalité avec le traitement injectable n'a pas pu être exclu.

Population pédiatrique

D'après les données issues de l'analyse à la semaine 16 (cohorte 1 ; n = 25) et à la semaine 24 (cohorte 2 ; n = 144) de l'étude MOCHA (IMPAACT 2017), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant 35 kg ou plus) par rapport au profil de sécurité établi chez les adultes.

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

4.9 Surdosage

L'expérience d'un surdosage avec REKAMBYS est actuellement limitée. En cas de survenue d'un surdosage, le patient doit bénéficier d'un traitement de soutien, en fonction des indications cliniques, comprenant la surveillance des signes vitaux et un ECG (intervalle QT), si nécessaire. La rilpivirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse permette d'éliminer une quantité significative de substance active.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

La rilpivirine est un INNTI de type diarylpyrimidine du VIH-1. L'activité de la rilpivirine est médiée par une inhibition non compétitive de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérases cellulaires humaines α, β et γ.

Activité antivirale *in vitro*

La rilpivirine était active contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans le cadre d'une infection aigüe d'une lignée cellulaire T, avec une valeur médiane de CE_{50} pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/mL). Bien que la rilpivirine ait démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de CE_{50} comprises entre 2 510 et 10 830 nM (920 à 3 970 ng/mL), le traitement de l'infection au VIH-2 par la rilpivirine n'est pas recommandé en l'absence de données cliniques.

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

Résistance

En considérant toutes les données *in vitro* disponibles et les données *in vivo* générées avec la rilpivirine orale chez des patients non traités antérieurement, les mutations suivantes associées à la résistance, lorsqu'elles sont présentes à l'inclusion, peuvent affecter l'activité de la rilpivirine : K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, et l'association de L100I et de K103N.

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

Adultes virologiquement contrôlés
Dans les données groupées des études de Phase 3 ATLAS et FLAIR, le nombre de sujets ayant atteint les critères d'échec virologique confirmé (EVC) était faible. 7 EVC ont été observés avec rilpivirine plus cabotégravir (7/591, 1,2 %) et 7 EVC avec le régime antirétroviral en cours (7/591, 1,2 %) jusqu'à la semaine 48.
Dans le groupe rilpivirine plus cabotégravir dans l'analyse groupée, 5/591 (0,8 %) des patients ont développé une résistance : 5/591 (0,8 %) et 4/591 (0,7 %) présentaient respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] ou E138K [n = 2]) et/ou cabotégravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] ou N155H [n = 1]).
Les 4 EVC sous cabotégravir plus rilpivirine dans FLAIR présentaient un VIH-1 de sous-type A1 (n = 3) ou AG (n = 1). Un patient en EVC dans FLAIR n'avait jamais reçu d'injection. Les 3 EVC sous cabotégravir plus rilpivirine dans ATLAS présentaient un VIH-1 de sous-type A, A1 ou AG. Pour 2 de ces 3 EVC, des mutations associées à une résistance à la rilpivirine, observées lors de l'échec, ont également été relevées à l'inclusion dans l'ADN du VIH-1 des PBMC.

Dans l'étude ATLAS-2M, 10 patients ont satisfait les critères d'EVC jusqu'à la semaine 48 : 8/522 (1,5 %) dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines et 2/523 (0,4 %) dans le bras recevant le traitement toutes les 4 semaines.
Dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines, 5/522 (1,0 %) patients ont développé une résistance : 4/522 (0,8 %) et 5/522 (1,0 %) présentaient des mutations associées respectivement à une résistance à la rilpivirine (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] ou Y188L [n = 1]) et/ou au cabotégravir (Q148R [n = 3] ou N155H [n = 4]).Dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines 2/523 (0,4 %) patients ont développé une résistance : 1/523 (0,2 %) et 2/523 (0,4 %) présentaient respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) et/ou mutations associées à une résistance au cabotégravir (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] ou N155H [n = 1]). À l'inclusion, dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines, 5 patients présentaient des mutations associées à une résistance à la rilpivirine et 1 de ces patients était porteur d'une mutation associée à une résistance au cabotégravir. Aucun patient du bras recevant le traitement toutes les 4 semaines ne présentait de mutation associée à une résistance à la rilpivirine ou au cabotégravir à l'inclusion. Les 10 EVC sous cabotégravir plus rilpivirine dans ATLAS-2M présentaient un VIH-1 de sous-type A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) ou Complex (n = 1).

Résistance croisée

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

Isolats cliniques recombinants
62 % des 4 786 isolats de VIH-1 recombinants résistants à l'éfavirenz et/ou à la névirapine sont restés sensibles à la rilpivirine (fold change ≤ seuil biologique).

Adultes virologiquement contrôlés
Dans l'analyse de la semaine 48 des études de Phase 3 ATLAS et FLAIR, 5/7 EVC présentaient une résistance phénotypique à la rilpivirine lors de l'échec. Parmi ces 5 patients, il a été observé une résistance phénotypique croisée à l'éfavirenz (n = 4), à l'étravirine (n = 3) et à la névirapine (n = 4).

Effets sur l'électrocardiogramme

La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'a montré aucun effet sur l'intervalle QTcF au cours d'une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo et par traitement actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 60 adultes sains, et comportant 13 mesures effectuées pendant 24 heures à l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques de rilpivirine après des injections de REKAMBYS sont comparables à celles obtenues avec la rilpivirine orale à une dose de 25 mg une fois par jour. REKAMBYS à la dose recommandée de 600 mg par mois ou de 900 mg tous les 2 mois n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

Lorsque des posologies supra-thérapeutiques de 75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de rilpivirine orale 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, étaient respectivement de 10,7 (15,3) et 23,3 (28,4) ms. L'administration à l'état d'équilibre de la rilpivirine orale à la dose de 75 mg une fois par jour et de 300 mg une fois par jour a entraîné respectivement une valeur C_{max} moyenne environ 4,4 fois et 11,6 fois plus élevée que la C_{max} moyenne observée à l'état d'équilibre avec la dose recommandée de REKAMBYS de 600 mg une fois par mois. L'administration à l'état d'équilibre de la rilpivirine orale à la dose de 75 mg une fois par jour et de 300 mg

une fois par jour a entraîné respectivement une valeur C_{max} moyenne environ 4,1 fois et 10,7 fois plus élevée que la C_{max} moyenne observée à l'état d'équilibre avec la dose de REKAMBYS recommandée de 900 mg tous les 2 mois.

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes

Administration tous les mois

L'efficacité de l'injection de REKAMBYS plus cabotégravir a été évaluée dans deux études de Phase 3 de non-infériorité randomisées, multicentriques, contrôlées par traitement actif, à bras parallèles, en ouvert, FLAIR (201584) et ATLAS (201585). L'analyse principale a été menée après que tous les patients ont terminé leur visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Patients virologiquement contrôlés (sous traitement antérieur à base de dolutégravir depuis 20 semaines)

Dans FLAIR, 629 patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral (ARV) ont reçu un traitement contenant le dolutégravir, un INI, pendant 20 semaines (soit dolutégravir/abacavir/lamivudine, soit dolutégravir + 2 autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) si les patients étaient HLA-B*5701 positifs). Les patients qui étaient virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, n = 566) ont ensuite été randomisés (1:1) pour, soit recevoir le traitement rilpivirine plus cabotégravir, soit poursuivre le traitement ARV en cours (TAC). Les patients randomisés pour recevoir le traitement rilpivirine plus cabotégravir ont commencé le traitement par une phase orale consistant en un comprimé de cabotégravir (30 mg) plus un comprimé de rilpivirine (25 mg) une fois par jour pendant au moins 4 semaines, suivie par un traitement par cabotégravir injectable (mois 1 : 600 mg, mois 2 et suivants : injection de 400 mg) plus rilpivirine injectable (mois 1 : injection de 900 mg, mois 2 et suivants : injection de 600 mg), une fois par mois, pendant un maximum de 96 semaines.

Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement ARV antérieur depuis au moins 6 mois)

Dans ATLAS, 616 patients infectés par le virus du VIH-1, pré-traités par un ARV et virologiquement contrôlés (pendant au moins 6 mois) (ARN du VIH-1 < 50 copies par mL) ont été randomisés (1:1) pour, soit recevoir le traitement rilpivirine plus cabotégravir, soit poursuivre le TAC. Les patients randomisés pour recevoir rilpivirine plus cabotégravir ont commencé le traitement par une phase orale consistant en un comprimé de cabotégravir (30 mg) plus un comprimé de rilpivirine (25 mg) une fois par jour pendant au moins 4 semaines, suivie par un traitement par cabotégravir injectable (mois 1 : 600 mg, mois 2 et suivants : injection de 400 mg) plus rilpivirine injectable (mois 1 : injection de 900 mg, mois 2 et suivants : injection de 600 mg), une fois par mois, pendant 44 semaines supplémentaires. Dans ATLAS, 50 %, 17 %, et 33 % des patients ont reçu, respectivement, un INNTI, un IP ou un INI comme classe du 3ème agent à l'inclusion avant la randomisation et ceci de façon similaire entre les bras de traitement.

Données groupées des études de Phase 3

À l'inclusion, dans l'analyse groupée, dans le bras rilpivirine plus cabotégravir, l'âge médian des patients était de 38 ans, 27 % étaient des femmes, 27 % étaient non caucasiens, 1 % étaient âgés de ≥ 65 ans et 7 % avaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

Le critère d'évaluation principal des deux études était la proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E).

Dans une analyse groupée des deux études de Phase 3, rilpivirine plus cabotégravir était non-inférieur au TAC en ce qui concerne la proportion de patients avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL (1,9 % et 1,7 %, respectivement) à la semaine 48. La différence ajustée entre le traitement rilpivirine plus cabotégravir et le TAC (0,2 ; IC à 95 % : -1,4, 1,7) a atteint le critère de non-infériorité (borne supérieure de l'IC à 95 % inférieure à 4 %) [voir le Tableau 8].

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats de la semaine 48, incluant les résultats selon les caractéristiques principales à l'inclusion, pour FLAIR, ATLAS, ainsi que les données groupées, sont présentés dans le Tableau 8 et le Tableau 9.

Tableau 8: Résultats virologiques du traitement randomisé dans FLAIR et ATLAS à la semaine 48 (analyse Snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Données groupées	
	RPV+ CAB N = 283	**TAC N = 283**	**RPV+ CAB N = 308**	**TAC N = 308**	**RPV+ CAB N = 591**	**TAC N = 591**
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Différence entre les traitements en % (IC à 95 %)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Différence entre les traitements en % (IC à 95 %)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Absence de donnée virologique à la fenêtre de la semaine 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Raisons						
Sortie de l'étude/arrêt du médicament à l'étude en raison d'un événement indésirable ou du décès	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Sortie de l'étude/arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Données manquantes dans l'intervalle d'analyse, mais poursuite de l'étude	0	0	0	0	0	0

* Ajustée en fonction de facteurs de stratification à l'inclusion.
† Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité, ayant arrêté alors qu'ils n'étaient pas contrôlés.
N = Nombre de sujets dans chaque groupe de traitement, IC = intervalle de confiance, TAC = traitement antirétroviral en cours, RPV = rilpivirine, CAB = cabotégravir.

Tableau 9 Proportion de patients avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (Snapshot des résultats)

Caractéristiques à l'inclusion		Données groupées de FLAIR et ATLAS	
		RPV + CAB N = 591 n/N (%)	TAC N = 591 n/N (%)
CD4+ à l'inclusion (cellules/mm^3)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 à < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sexe	Masculin	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Féminin	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Origine ethnique	Caucasienne	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Afro-américaine/africaine	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatique/Autre	0/52	0/48
IMC	< 30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m^2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Âge (ans)	< 50 ans	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50 ans	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Traitement antiviral à l'inclusion lors de la randomisation	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC = indice de masse corporelle, IP = inhibiteur de protéase, INI = inhibiteur de l'intégrase, INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, RPV = rilpivirine, CAB = cabotégravir, TAC = traitement antirétroviral en cours

Dans les études ATLAS et FLAIR, les différences entre les traitements étaient comparables quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion (numération CD4+, sexe, âge, origine ethnique, IMC, classe du 3ème agent à l'inclusion).

Données à la semaine 96 de l'étude FLAIR

Dans l'étude FLAIR, les résultats à 96 semaines sont restés cohérents avec ceux obtenus à 48 semaines. La proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL était respectivement de 3,2 % pour rilpivirine plus cabotégravir (n = 283) et 3,2 % pour le TAC (n = 283) (différence ajustée entre le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir et le TAC [0,0 ; IC à 95 % : -2,9, 2,9]). La proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL était respectivement de 87 % pour REKAMBYS plus cabotégravir et 89 % pour le TAC (différence ajustée entre le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir et le TAC [-2,8 ; IC à 95 % : -8,2, 2,5]).

Injection directe versus instauration orale, données à la semaine 124 de l'étude FLAIR

Dans l'étude FLAIR, une évaluation de la sécurité et de l'efficacité a été réalisée à la semaine 124 chez les patients choisissant, à la semaine 100, de passer de l'abacavir/dolutégravir/lamivudine à rilpivirine plus cabotégravir dans la phase d'extension. Les patients avaient la possibilité de changer de traitement avec ou sans phase d'instauration orale, conduisant à un groupe instauration orale et un groupe injection directe.

À la semaine 124, la proportion de patients ayant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL était de 1/121 (0,8 %) et de 1/111 (0,9 %) pour respectivement, les groupes instauration orale et injection directe. Les taux de contrôle virologique (ARN de VIH-1 < 50 copies/mL) étaient similaires dans les deux groupes instauration orale (113/121 [93,4 %]) et injection directe (110/111 [99,1 %]).

Administration tous les 2 mois

Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement ARV antérieur depuis au moins 6 mois)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la rilpivirine injectable administrée tous les 2 mois, a été évaluée dans une étude de Phase 3b de non-infériorité, randomisée, multicentrique, à bras parallèles, en ouvert, ATLAS-2M (207966). L'analyse principale a été menée après que tous les patients aient terminé leur visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Dans ATLAS-2M, 1 045 patients infectés par le VIH-1, prétraités par des ARV et virologiquement contrôlés ont été randomisés (1:1) et ont reçu un traitement injectable de rilpivirine plus cabotégravir, administré soit tous les 2 mois soit tous les mois. Les patients qui n'avaient pas reçu initialement un traitement par cabotégravir/rilpivirine ont reçu un traitement d'instauration par voie orale comprenant un comprimé (25 mg) de rilpivirine plus un comprimé (30 mg) de cabotégravir, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines. Les patients randomisés pour recevoir les injections mensuelles de rilpivirine (mois 1 : injection de 900 mg, mois 2 et suivants : injection de 600 mg) et de cabotégravir (mois 1 : injection de 600 mg, mois 2 et suivants : injections de 400 mg) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Les patients randomisés pour recevoir tous les deux mois les injections de rilpivirine (injection de 900 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) et les injections de cabotégravir (injection de 600 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Avant la randomisation, 63 %, 13 % et 24 % des patients avaient reçu, respectivement, rilpivirine plus cabotégravir pendant 0 semaine, 1 à 24 semaines et > 24 semaines.

À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 42 ans, 27 % étaient des femmes, 27 % étaient non caucasiens, 4 % étaient âgés de ≥ 65 ans et 6 % avaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

Le critère d'évaluation principal dans ATLAS-2M était la proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E).

Dans ATLAS-2M, l'administration tous les 2 mois de rilpivirine plus cabotégravir était non-inférieure à l'administration tous les mois de cabotégravir et rilpivirine en ce qui concerne la proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL (1,7 % et 1,0 %, respectivement) à la semaine 48. La différence ajustée entre l'administration tous les 2 mois et l'administration tous les mois de cabotégravir plus rilpivirine (0,8 ; IC à 95 % : -0,6, 2,2) a satisfait au critère de non-infériorité (limite supérieure de l'IC à 95 % inférieure à 4 %).

Tableau 10 Résultats virologiques du traitement randomisé d'ATLAS-2M à 48 semaines (analyse Snapshot)

	Administration tous les 2 mois (1 fois/8 semaines)	**Administration mensuelle (1 fois/4 semaines)**
	N = 522 (%)	**N = 523 (%)**
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL†	9 (1,7)	5 (1,0)
Différence en % entre les traitements (IC à 95 %)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	492 (94,3)	489 (93,5)
Différence en % entre les traitements (IC à 95 %)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Absence de donnée virologique à la fenêtre de la semaine 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Raisons :		
Sortie d'étude en raison d'EI ou du décès	9 (1,7)	13 (2,5)
Sortie d'étude pour d'autres raisons	12 (2,3)	16 (3,1)
Données manquantes dans l'intervalle d'analyse mais poursuite de l'étude	0	0

* Ajustée en fonction de facteurs de stratification à l'inclusion.
† Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité, ayant arrêté alors qu'ils n'étaient pas contrôlés.
N = Nombre de sujets dans chaque groupe de traitement, IC = intervalle de confiance, TAC = traitement antirétroviral en cours.

Tableau 11 Proportion de patients dans ATLAS-2M avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (analyse Snapshot des résultats)

Caractéristiques à l'inclusion		Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL/ nombre total évalué (%)	
		Administration tous les 2 mois (1 fois/8 semaines)	Administration mensuelle (1 fois/4 semaines)
Numération des cellules CD4+ à l'inclusion (cellules/mm^3)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 à < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sexe	Masculin	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Féminin	5/137 (3,5)	0/143
Origine ethnique	Caucasienne	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non-caucasienne	4/152 (2,6)	0/130
	Afro-américaine/africaine	4/101 (4,0)	0/90
	Non afro-américaine/africaine	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	< 30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Âge (ans)	< 35 ans	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 ans à < 50 ans	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50 ans	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposition antérieure à CAB/RPV	Aucune	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 semaines	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 semaines	1/126 (0,8)	0/128

IMC = indice de masse corporelle, CAB = cabotégravir, RPV = rilpivirine

Dans l'étude ATLAS-2M, les différences entre les traitements n'étaient pas cliniquement significatives pour le critère d'évaluation principal quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion (taux de lymphocytes CD4+, sexe, origine ethnique, IMC, âge et exposition antérieure à cabotégravir/rilpivirine).

Les résultats d'efficacité à la semaine 96 sont comparables aux résultats du critère d'évaluation principal à la semaine 48. Les injections de rilpivirine plus cabotégravir administrées tous les 2 mois sont non-inférieures à l'administration de la rilpivirine plus cabotégravir tous les mois. La proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥50 copies/mL à la semaine 96 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois (n = 522) et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois (n = 523) était respectivement de 2,1 % et 1,1 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,0 ; IC à 95 % : -0,6, 2,5]). La proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 <50 copies/mL à la semaine 96 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois était respectivement de 91 % et 90,2 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [0,8 ; IC à 95 % : -2,8, 4,3]).

Les résultats d'efficacité à la semaine 152 sont comparables aux résultats du critère d'évaluation principal à la semaine 48 et à la semaine 96. Les injections de rilpivirine plus cabotégravir administrées tous les 2 mois sont non-inférieures à l'administration de la rilpivirine plus cabotégravir tous les mois. Dans une analyse en ITT, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥50 copies/mL à la semaine 152 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois (n = 522) et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois (n = 523) était respectivement de 2,7 % et 1,0 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,7 ; IC à 95 % : 0,1, 3,3]). Dans une analyse en ITT, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 <50 copies/mL à la semaine 152 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois était respectivement de 87 % et 86 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,5 ; IC à 95 % : -2,6, 5,6]).

Analyses post-hoc

Des analyses multivariées des études de Phase 3 groupées (ATLAS jusqu'à 96 semaines, FLAIR jusqu'à 124 semaines, ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines) ont examiné l'influence de divers facteurs sur le risque d'EVC. L'analyse des caractéristiques à l'inclusion (ACI) a examiné les caractéristiques des participants et les caractéristiques virologiques à l'inclusion, ainsi que le schéma posologique et l'analyse multivariée (AMV) a inclus les caractéristiques à l'inclusion et a intégré les concentrations plasmatiques du médicament attendues post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec procédure de sélection des variables. Sur un total de 4 291 personnes-années, le taux d'incidence non-ajusté des EVC était de 0,54 par 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4% des 1 651 participants de ces études).

L'ACI a démontré que les mutations de résistance à la rilpivirine (rapport des taux d'incidence [RTI] = 21,65, p < 0,0001), le sous-type A6/A1 du VIH-1 (RTI = 12,87, p < 0,0001) et l'indice de masse corporelle (RTI = 1,09 pour une augmentation de 1 unité, p = 0,04 ; RTI = 3,97 pour ≥ 30 kg/m², p = 0,01) étaient associées à un EVC. Les autres variables, notamment l'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou les mutations de résistance au CAB/INI, n'étaient pas associées de façon significative à un EVC. Une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques clés suivantes, présentes à l'inclusion, a été associée à un risque accru d'EVC : mutations associées à une résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1 ou IMC ≥ 30 kg/m^2 (Tableau 12).

Tableau 12 Résultats virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1[1] et IMC ≥ 30 kg/m^2

Caractéristiques à l'inclusion (nombre)	Succès virologique[2]	Échec virologique confirmé (en %)[3]
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0)[4]
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3)[5]
TOTAL (intervalle de confiance à 95 %)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 % ; 87,8 %)	23/1 431 (1,6)[6] (1,0 % ; 2,4 %)

1 Classification des sous-types A1 ou A6 du VIH-1 réalisée selon le panel Los Alamos National Library issu de la base de données sur les séquences du VIH (juin 2020).
2 D'après l'algorithme Snapshot de la FDA : ARN < 50 copies/mL à la semaine 48 pour ATLAS, à la semaine 124 pour FLAIR, à la semaine 152 pour ATLAS-2M.
3 Défini comme deux mesures consécutives du taux d'ARN du VIH ≥ 200 copies/mL.
4 Valeur prédictive positive (VPP) : < 1 % ; valeur prédictive négative (VPN) : 98,5 % ; sensibilité : 34,8 % ; spécificité : 71,9 %.
5 VPP : 19,3 % ; VPN : 99,1 % ; sensibilité : 47,8 % ; spécificité : 96,7 %.
6 Ensemble de données d'analyse comprenant toutes les covariables non-manquantes pour les caractéristiques à l'inclusion (sur un total de 1 651 participants).

Chez les patients présentant au moins deux de ces facteurs de risque, la proportion de sujets ayant eu un EVC était plus élevée que celle observée chez les patients n'ayant aucun ou un seul facteur de risque, avec un EVC identifié chez 6/24 patients [25,0 % ; IC à 95% (9,8 % ; 46,7 %)] traités avec le schéma posologique tous les 2 mois et chez 5/33 patients [15,2 % ; IC à 95% (5,1 % ; 31,9 %)] traités avec le schéma posologique mensuel.

Relais par voie orale avec d'autres traitements ARV
Une analyse rétrospective des données poolées de 3 études cliniques (FLAIR, ATLAS-2M et LATTE-2/étude 200056) a inclus 29 sujets qui ont reçu un traitement de relais par voie orale pendant une durée médiane de 59 jours (25ème et 75ème centile 53-135) avec un traitement ARV autre que rilpivirine plus cabotégravir (relais oral alternatif) pendant le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir à longue durée d'action en injections intramusculaires (IM). L'âge médian des sujets étaient de 32 ans, 14 % étaient des femmes, 31 % étaient non caucasiens, 97 % ont reçu un traitement à base d'INI pour le relais oral alternatif, 41 % ont reçu un INNTI dans le cadre de leur traitement de relais oral alternatif (incluant la rilpivirine dans 11/12 cas) et 62 % ont reçu un INTI. Trois sujets se sont retirés de l'étude pendant le relais oral ou peu de temps après le relais oral pour des raisons non liées à la sécurité. Une suppression virologique a été maintenue chez la majorité (≥ 96 %) des sujets (ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL). Au cours du relais par un traitement oral alternatif et durant la période suivant le relais oral alternatif (jusqu'à 2 injections de REKAMBYS plus cabotégravir après le relais oral), aucun cas d'EVC (ARN plasmatique du VIH-1 confirmé ≥ 200 copies/mL) n'a été observé.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi, l'acceptabilité, la tolérance et la pharmacocinétique du traitement par rilpivirine en association avec le cabotégravir ont été évaluées dans l'étude en cours de Phase I/II, multicentrique, menée en ouvert et non comparative : MOCHA (IMPAACT 2017).

Dans la Cohorte 2 de cette étude, 144 adolescents virologiquement contrôlés avaient arrêté leur traitement par une association d'antirétroviraux avant l'étude et ont reçu de la rilpivirine 25 mg en comprimé et du cabotégravir 30 mg en comprimé une fois par jour pendant au moins 4 semaines, suivis d'injections IM de rilpivirine (mois 1 et 2 : injection de 900 mg, puis injection de 900 mg tous les 2 mois) et d'injections IM de cabotégravir (mois 1 et 2 : injection de 600 mg, puis injection de 600 mg tous les 2 mois) tous les 2 mois.

À l'inclusion, l'âge médian des participants était de 15,0 ans, le poids médian était de 48,5 kg (écart : 35,2 ; 100,9), l'IMC médian était de 19,5 kg/m^2 (écart : 16,0 ; 34,3), 51,4 % étaient des femmes, 98,6 % n'étaient pas caucasiens et 4 participants avaient un nombre de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3.

L'activité antivirale a été évaluée comme un critère secondaire, avec 139 participants sur 144 (96,5 % [algorithme snapshot]) étant restés virologiquement contrôlés (valeur de l'ARN plasmatique du VIH-1 <50 copies/mL) à la semaine 24.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de population de REKAMBYS ont été évaluées chez des adultes sains et des adultes infectés par le VIH-1.

Tableau 13 Paramètres pharmacocinétiques de population suite à l'administration de rilpivirine orale une fois par jour et suite aux injections intramusculaires de REKAMBYS d'initiation, mensuelles ou tous les 2 mois chez les adultes

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5ème ; 95ème percentile)		
		$ASC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{tau}[b] (ng/mL)
Instauration orale[c]	25 mg PO une fois par jour	2 083 (1 125 ; 3 748)	116 (49 ; 244)	79 (32 ; 177)
Injection d'initiation[a,d]	Dose initiale de 900 mg en IM	44 842 (21 712 ; 87 575)	144 (94 ; 221)	42 (22 ; 79)
Injection mensuelle[a,e]	600 mg en IM une fois par mois	68 324 (39 042 ; 118 111)	121 (68 ; 210)	86 (50 ; 147)
Injection tous les 2 mois[a,e]	900 mg en IM tous les 2 mois	132 450 (76 638 ; 221 783)	138 (81 ; 228)	69 (38 ; 119)

[a] Basé sur des estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population pour la rilpivirine en IM (données compilées de FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M).
[b] tau est l'intervalle entre les doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 ou 2 mois pour les injections IM mensuelles ou les injections IM tous les 2 mois.
[c] Pour la rilpivirine orale, C_{tau} représente les données observées compilées de FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M, $ASC_{(0\text{-}tau)}$ et C_{max} représentent les données pharmacocinétiques provenant des études de phase 3 de la rilpivirine orale.
[d] En cas d'administration après une instauration orale, la C_{max} de l'injection d'initiation reflète principalement l'administration orale car l'injection d'initiation a été faite le même jour que la dernière dose orale. En cas d'administration sans instauration orale (directement par injection, n = 110), la C_{max} de la moyenne géométrique (5e, 95e percentile) observée pour la rilpivirine (1 semaine après l'injection d'initiation) était de 68,0 ng/mL (28 ; 220) et la C_{tau} était de 48,9 ng/mL (18 ; 138).
[e] Données de la semaine 48.

Absorption

La cinétique de la rilpivirine injectable à libération prolongée est limitée par la vitesse d'absorption (c.-à-d., pharmacocinétique « flip-flop ») résultant d'une lente absorption depuis le muscle fessier jusque dans la circulation systémique, entraînant des concentrations plasmatiques constantes de rilpivirine.

Après une dose intramusculaire unique, les concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont détectables le premier jour et augmentent progressivement pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales après une médiane de 3 à 4 jours. La rilpivirine a été détectée dans le plasma jusqu'à au moins 52 semaines après l'administration d'une dose unique de REKAMBYS. Après 1 an d'injections mensuelles ou tous les 2 mois, environ 80 % de l'exposition à la rilpivirine à l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint.

L'exposition plasmatique à la rilpivirine augmente proportionnellement, ou d'une manière légèrement inférieure à ce qui est jugé proportionnel à la dose, après des injections IM uniques et répétées de doses comprises entre 300 et 1 200 mg.

Distribution

La liaison de la rilpivirine aux protéines plasmatiques *in vitro*, principalement à l'albumine, est d'environ 99,7 %. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent type du compartiment central (Vc/F) pour la rilpivirine après une administration IM a été estimé à 132 L, reflétant une distribution modérée vers les tissus périphériques.

La rilpivirine est présente dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement par rilpivirine injectable plus cabotégravir injectable, le rapport médian entre la concentration de rilpivirine dans le LCR et celle dans le plasma (n = 16) était de 1,07 à 1,32 % (fourchette : de non quantifiable à 1,69 %). De façon comparable aux concentrations thérapeutiques de rilpivirine dans le LCR, le taux d'ARN du VIH-1 dans le LCR (n = 16) était < 50 copies/mL à 100 % et < 2 c/mL chez 15/16 (94 %) des patients. Au même temps, le taux d'ARN plasmatique du VIH-1 (n = 18) était < 50 copies/mL à 100 % et < 2 copies/mL chez 12/18 (66 7 %) des patients.

Biotransformation

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

(CYP3A).

Élimination

La demi-vie apparente moyenne de la rilpivirine suivant l'administration de REKAMBYS était limitée par la vitesse d'absorption et a été estimée entre 13 et 28 semaines.

La clairance plasmatique apparente (CL/F) de la rilpivirine a été estimée à 5,08 L/heure.

Après l'administration d'une dose unique de ^{14}C-rilpivirine orale, en moyenne, 85 % et 6,1 % de la radioactivité ont été retrouvés respectivement dans les fèces et l'urine. Dans les fèces, la rilpivirine inchangée représentait en moyenne 25 % de la dose administrée. Seules des traces infimes de rilpivirine inchangée (<1 % de la dose) ont été détectées dans l'urine.

Populations particulières

Sexe
Aucune différence cliniquement significative dans l'exposition à la rilpivirine après une administration intramusculaire (IM) n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Origine ethnique
Aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique sur l'exposition à la rilpivirine n'a été observé après l'administration intramusculaire.

IMC
Aucun effet cliniquement significatif de l'IMC sur l'exposition à la rilpivirine n'a été observé après l'administration intramusculaire.

Personnes âgées
Aucun effet cliniquement significatif de l'âge sur l'exposition à la rilpivirine n'a été observé après l'administration intramusculaire. Les données pharmacocinétiques pour la rilpivirine chez les patients âgés de > 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique de la rilpivirine chez les patients insuffisants rénaux n'a pas été étudiée. L'élimination rénale de la rilpivirine est négligeable. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale, REKAMBYS doit être utilisé avec prudence, car les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées en raison de l'altération de l'absorption du médicament, de la distribution et/ou de la métabolisation consécutive à un dysfonctionnement rénal. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale, l'association de REKAMBYS avec un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si les bénéfices l'emportent sur le risque. La rilpivirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
La rilpivirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Dans une étude comparant 8 patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) à 8 témoins appariés, et 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) à 8 témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine orale était 47 % plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et 5 % plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Toutefois, il ne peut pas être exclu qu'une exposition à la rilpivirine pharmacologiquement active, non liée soit significativement augmentée dans le cas d'une insuffisance hépatique modérée. Aucune adaptation posologique n'est préconisée mais la prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. REKAMBYS n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Par conséquent, REKAMBYS n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Patients co-infectés par le VHB/VHC
Une 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 après la prise de rilpivirine orale.

Patients pédiatriques
La pharmacocinétique de la rilpivirine chez les enfants âgés de moins de 12 ans et chez les adolescents pesant moins de 35 kg n'a pas été établie avec REKAMBYS.

Adolescents
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont mis en évidence aucune différence cliniquement significative au niveau de l'exposition entre les participants adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) et les participants adultes infectés et non infectés par le VIH-1. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adolescents pesant ≥ 35 kg.

Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques de population suite à l'administration de rilpivirine orale une fois par jour et suite aux injections intramusculaires de REKAMBYS d'initiation, mensuelles ou tous les 2 mois chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant ≥ 35 kg)

Population	Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5e ; 95e percentile)		
			$ASC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{tau}[b] (ng/mL)
Adolescents	Instauration orale[c]	25 mg PO une fois par jour	2 389 (1 259 ; 4 414)	144 (81 ; 234)	76 (28 ; 184)
	Injection d'initiation[a,d]	Dose initiale de 900 mg en IM	35 259 (20 301 ; 63 047)	135 (86 ; 211)	37 (22 ; 59)
	Injection mensuelle[a,e]	600 mg en IM une fois par mois	84 280 (49 444 ; 156 987)	146 (85 ; 269)	109 (65 ; 202)
	Injection tous les 2 mois[a,f]	900 mg en IM tous les 2 mois	110 686 (78 480 ; 151 744)	108 (68 ; 164)	62 (45 ; 88)

a Basé sur des estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population pour la rilpivirine en IM (MOCHA, IMPAACT 2017).
b tau est l'intervalle entre les doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 ou 2 mois pour les injections IM mensuelles ou les injections IM tous les 2 mois.
c Les valeurs des paramètres PK de la phase d'instauration orale représentent l'état d'équilibre.
d En cas d'administration après une instauration orale, la C_{max} de l'injection d'initiation reflète principalement l'administration orale, car l'injection d'initiation a été effectuée le même jour que la dernière dose orale ; cependant, l'ASC_{tau} et la valeur de la C_{tau} à la semaine 4 reflète l'injection d'initiation.
e Chaque injection mensuelle : 11e injection IM de RPV LA (40-44 semaines après l'injection d'initiation).
f Injection tous les 2 mois : 6e injection IM de RPV LA (36-44 semaines après l'injection d'initiation).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toutes les études ont été menées avec la rilpivirine par voie orale, excepté les études portant sur la tolérance locale aux injections de REKAMBYS.

Toxicité à dose répétée

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

Études de toxicité sur la reproduction

Les études chez l'animal n'ont montré aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale significative, ni aucun effet sur les fonctions de reproduction. Aucune tératogénicité n'a été observée avec la rilpivirine orale chez les rats et les lapins. Les expositions embryofoetales à des doses sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat et le lapin correspondaient respectivement à ≥ 12 fois et ≥ 57 fois l'exposition chez l'homme, à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, à savoir 25 mg une fois par jour chez les patients infectés par le VIH-1 ou 600 mg ou 900 mg par injection intramusculaire de rilpivirine suspension injectable à action prolongée.

Carcinogenèse et mutagenèse

Le risque carcinogène de la rilpivirine orale a été évalué chez la souris et le rat par gavage oral sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Aux doses les plus faibles testées dans les études de carcinogénicité, les expositions systémiques (basées sur l'ASC) à la rilpivirine ont été ≥ 17 fois (souris) et ≥ 2 fois (rats) supérieures à celles observées chez l'homme, à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, à savoir 25 mg une fois par jour chez les patients infectés par le VIH-1 ou 600 mg ou 900 mg de rilpivirine suspension injectable à action prolongée par injection intramusculaire. Chez le rat, aucune néoplasie liée au médicament n'a été observée. Chez la souris, des néoplasmes hépatocellulaires ont été observés en présence de rilpivirine à la fois chez les mâles et les femelles. Les résultats hépatocellulaires observés chez la souris pourraient être spécifiques aux rongeurs.

Les résultats du test de mutation inverse d'Ames *in vitro* en l'absence et en présence d'un système d'activation métabolique et de l'essai de clastogénicité dans des cellules de lymphome de souris *in vitro* menés avec la rilpivirine ont été négatifs. La rilpivirine n'a pas induit d'aberration chromosomique dans le test du micronucleus *in vivo* chez la souris.

Tolérance locale à REKAMBYS

Après une administration IM répétée à long terme de REKAMBYS chez des chiens et des cochons nains, un léger érythème de courte durée (c.-à-d. d'une durée de 1 à 4 jours chez les cochons nains) a été observé, et des dépôts blancs ont été notés au niveau des sites d'injection lors de l'autopsie, accompagnés d'un gonflement et d'une décoloration des ganglions lymphatiques drainants. Un examen microscopique a montré une infiltration macrophagique et la présence de dépôts d'éosinophiles au niveau des sites d'injection. Une réponse d'infiltration macrophagique a également été notée dans les ganglions lymphatiques drainants/régionaux. Ces résultats ont été considérés comme étant une réaction à un dépôt de matière plutôt qu'une manifestation d'une irritation locale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

poloxamère 338
acide citrique monohydraté (E330)
glucose monohydraté
dihydrogénophosphate sodique monohydraté
hydroxyde de sodium (E5424) (pour ajuster le pH et garantir l'isotonicité)
eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité physico-chimique dans les conditions d'emploi a été démontrée pendant 6 heures à 25 °C.

Une fois la suspension prélevée dans la seringue, l'injection doit être administrée dès que possible, mais elle peut être conservée dans la seringue pendant un maximum de 2 heures. Au-delà de 2 heures, le médicament, la seringue et l'aiguille doivent être jetés.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Avant l'administration, le flacon doit être ramené à température ambiante (ne pas dépasser 25 °C). Le flacon peut rester dans la boîte à température ambiante pendant un maximum de 6 heures, ne pas le remettre au réfrigérateur. S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures, le flacon doit être jeté (voir rubrique 6.3).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I.

Boîte de 600 mg

Chaque boîte contient un flacon en verre transparent de 4 mL avec un bouchon en élastomère butyle et un opercule en aluminium doté d'un capuchon amovible en plastique, 1 seringue (avec graduations de 0,2 mL), 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection (gauge 23, 1½ pouce).

Boîte de 900 mg

Chaque boîte contient un flacon en verre transparent de 4 mL avec un bouchon en élastomère butyle et un opercule en aluminium doté d'un capuchon amovible en plastique, 1 seringue (avec graduations de 0,2 mL), 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection (gauge 23, 1½ pouce).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Les instructions complètes pour l'utilisation et la manipulation de REKAMBYS sont fournies dans la notice (voir instruction d'utilisation).

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

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

600 mg: EU/1/20/1482/001
900 mg: EU/1/20/1482/002

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

Date de première autorisation : 17 décembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

13/01/2025

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