

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Eviplera est indiqué pour le traitement du patient adulte, infecté par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), naïf de tout traitement antirétroviral, et présentant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN VIH-1.

Comme pour les autres médicaments antirétroviraux, un test génotypique de résistance doit guider l'utilisation d'Eviplera (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

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

Populations particulières

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

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

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

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

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

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

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Eviplera ne doit pas être administré en association avec les médicaments suivants car cela peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la rilpivirine (due à l'induction de l'enzyme CYP3A ou à l'augmentation du pH gastrique), ce qui pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera :

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être avertis que le traitement antirétroviral actuel ne guérit pas le VIH, et qu'il existe toujours un risque de transmission du VIH à d'autres personnes par contacts sexuels ou par contamination par le sang pendant le traitement par Eviplera. Les précautions appropriées pour prévenir la transmission du VIH doivent continuer à être prises.

Échec virologique et développement de résistance

Eviplera n'a pas été évalué chez les patients ayant présenté un échec virologique à un autre traitement antirétroviral, quel qu'il soit. Eviplera doit être évité chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. La liste des mutations associées à la rilpivirine présentée à la rubrique 5.1 doit guider l'utilisation d'Eviplera uniquement pour la population naïve de tout traitement.

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

Tout comme pour les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance doivent guider l'utilisation d'Eviplera (voir rubrique 5.1).

Risque cardiovasculaire

À des doses supratherapeutiques (75 mg et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG) (voir rubriques 4.5, 4.8 et 5.2). La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Eviplera doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes.

Co-administration d'autres médicaments

Eviplera ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.5). Eviplera ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Co-administration d'Eviplera et de didanosine : Cette co-administration n'est pas recommandée car l'exposition systémique à la didanosine est significativement augmentée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Cela peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportés.

Insuffisance rénale

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

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

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Eviplera et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, et notamment les patients qui ont présenté des effets indésirables rénaux lors de l'administration d'adéfovir dipivoxil, il faudra envisager une surveillance plus fréquente de la fonction rénale.

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

Effets osseux

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

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, de légères diminutions de la DMO au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. A 144 semaines, les diminutions de la DMO au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la DMO au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir rubrique 4.8). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

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

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

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

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

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

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

Maladie hépatique

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

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

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée

d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Acidose lactique

Une acidose lactique, associée habituellement à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration d'analogues nucléosidiques. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur). L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale. L'acidose lactique apparaît généralement après quelques mois de traitement.

Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive ou d'élévation rapide des transaminases.

L'administration d'analogues nucléosidiques se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (y compris la prise de certains médicaments ou d'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par un interféron alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.

Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Lipodystrophie

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vivo* et *in vitro*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, y compris les enfants séronégatifs pour le VIH, devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations nationales en vigueur quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de Restauration Immunitaire

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

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

Ostéonécrose

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

Personnes âgées

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

Excipients

Eviplera contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

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

La rilpivirine est essentiellement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP3A). Les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A peuvent donc affecter la clairance de la rilpivirine (voir rubrique 5.2).

Utilisation concomitante contre-indiquée

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

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

Utilisation concomitante non recommandée

Eviplera étant une association fixe, il ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant l'un de ses composants à savoir l'emtricitabine, le chlorhydrate de rilpivirine ou le fumarate de ténofovir disoproxil.

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

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

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

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

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

Utilisation concomitante pour laquelle la prudence est recommandée

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

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

Substrats de la glycoprotéine P : La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P *in vitro* (CI₅₀ : 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la digoxine. Cependant, il ne peut être exclu que la rilpivirine puisse augmenter l'exposition à d'autres médicaments transportés par la glycoprotéine P qui sont plus sensibles à l'inhibition de la glycoprotéine P intestinale, tels que le dabigatran étexilate.

La rilpivirine inhibe la sécrétion tubulaire rénale active de la créatinine. Par le même mécanisme, l'exposition à la metformine peut se trouver augmentée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque l'administration concomitante de metformine et de rilpivirine est initiée ou arrêtée.

Autres interactions :

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

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

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI/IN[t]TI)		
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	La co-administration d'Eviplera avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Didanosine (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine ¹	Didanosine : ASC : ↑ 12 % C _{min} : ND C _{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Didanosine/Fumarate de ténofovir disoproxil	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine (250 mg) avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.	
Inhibiteurs de la protéase (IP) boostés (administrés en association avec une faible dose de ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	La co-administration d'Eviplera avec des inhibiteurs de la protéase administrés en association avec du ritonavir provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirine	Interaction non étudiée.	
Atazanavir (300 mg une fois par jour)/Ritonavir (100 mg une fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	Atazanavir : ASC : ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Ténofovir : ASC : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera
Darunavir/Ritonavir/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Darunavir (800 mg une fois par jour)/Ritonavir (100 mg une fois par jour)/Rilpivirine ¹	Darunavir : ASC : ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
Darunavir (300 mg une fois par jour)/Ritonavir (100 mg une fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	Darunavir : ASC : ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Lopinavir/Ritonavir/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Lopinavir (400 mg deux fois par jour)/Ritonavir (100 mg deux fois par jour)/Rilpivirine ¹ (capsule molle)	Lopinavir : ASC : ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
Lopinavir (400 mg deux fois par jour)/Ritonavir (100 mg deux fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	Lopinavir/Ritonavir: ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	
Antagonistes de CCR5		
Maraviroc/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Maraviroc/Rilpivirine	Interaction non étudiée.	
Maraviroc (300 mg deux fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour)	ASC : ↔ C _{max} : ↔ Concentrations de ténofovir non mesurées, aucun effet n'est attendu	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera
Inhibiteurs de l'intégrase		
Raltégravir/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Raltégravir/ Rilpivirine	Raltégravir : ASC : ↑ 9 % C _{min} : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 10 % Rilpivirine : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltégravir (400 mg deux fois par jour)/Fumarate de ténofovir disoproxil	Raltegravir : ASC : ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (mécanisme d'interaction inconnu) Ténofovir : ASC : ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Autres agents antiviraux		
Ribavirine	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée	Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Télaprévir (750 mg toutes les 8 heures)/Rilpivirine	Télaprévir : ASC : ↓ 5 % C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 3 % Rilpivirine : ASC : ↑ 78 % C _{min} : ↑ 93 % C _{max} : ↑ 49 %	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Antifongiques		
Kétoconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	L'administration concomitante d'Eviplera et d'azolés antifongiques peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour une dose de 25 mg de rilpivirine.
Kétoconazole (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine ¹	Kétoconazole : ASC : ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	
Fluconazole ² Itraconazole ² Posaconazole ² Voriconazole ²	Rilpivirine : ASC : ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	
Kétoconazole/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Antimycobactériens		
Rifabutine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine ¹	Rifabutine : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O- désacétyl-rifabutine : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↓ 46 % C _{min} : ↓ 49 % C _{max} : ↓ 35 %	association avec la rifabutine car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera.
Rifabutine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Rifampicine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec la rifampicine car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera.
Rifampicine (600 mg une fois par jour)/Rilpivirine ¹	Rifampicine : ASC : ↔ C _{min} : ND C _{max} : ↔ 25-désacétyl-rifampicine : ASC : ↓ 9 % C _{min} : ND C _{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 %	
Rifapentine ²	Rifampicine : ASC : ↔ C _{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C _{max} : ↔	
Antibiotiques macrolides		
Clarithromycine Erythromycine	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée	L'association d'Eviplera avec ces antibiotiques macrolides peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A). Dans la mesure du possible, d'autres traitements comme l'azithromycine doivent être envisagés.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec ces anticonvulsivants car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera.
GLUCOCORTICOÏDES		
Dexaméthasone (systémique, sauf en cas d'administration d'une dose unique)	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec la dexaméthasone systémique (sauf s'il s'agit d'une dose unique) car cela peut provoquer une baisse dose-dépendante significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera. D'autres traitements doivent être envisagés, notamment en cas d'utilisation sur le long terme.
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
Oméprazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons car cette association est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera.
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/Rilpivirine ¹	Oméprazole: ASC : ↓ 14 % C _{min} : ND C _{max} : ↓ 14 %	
Lansoprazole ² Rabéprazole ² Pantoprazole ² Ésoméprazole ²	Rilpivirine : ASC : ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	
Oméprazole/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H₂		
Famotidine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	L'association d'Eviplera avec des antagonistes des récepteurs H ₂ doit se faire avec une grande prudence car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). Seuls les antagonistes des récepteurs H ₂ pouvant être administrés à raison d'une fois par jour doivent être utilisés. La prise des antagonistes des récepteurs H ₂ doit se faire selon un schéma posologique bien défini, au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera.
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 12 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine ¹	Rilpivirine : ASC : ↓ 9 % C _{min} : ND C _{max} : ↔	
Cimétidine ² Nizatidine ² Ranitidine ²		
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 2 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine ¹	Rilpivirine : ASC : ↓ 76 % C _{min} : ND C _{max} : ↓ 85 %	
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 4 heures après la rilpivirine)/Rilpivirine ¹	Rilpivirine : ASC : ↑ 13 % C _{min} : ND C _{max} : ↑ 21 %	
Famotidine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera
ANTIACIDES		
Anti-acides (par exemple hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée	L'association d'Eviplera avec des anti-acides doit se faire avec prudence car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (absorption moindre, augmentation du pH gastrique). La prise d'anti-acides doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera.
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire au début de l'administration concomitante de méthadone avec Eviplera. Cependant, une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien à la méthadone chez certains patients.
Méthadone (60-100 mg une fois par jour, posologie personnalisée)/Rilpivirine	R(-) méthadone : ASC : ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirine : ASC : ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *sur la base d'études antérieures	
Méthadone/Fumarate de ténofovir disoproxil	Méthadone : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANALGÉSIFIQUES		
Paracétamol/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire
Paracétamol (dose unique de 500 mg)/Rilpivirine ¹	Paracétamol : ASC : ↔ C _{min} : ND C _{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	
Paracétamol/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Ethinylestradiol/Noréthindrone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera
Ethinylestradiol (0,035 mg une fois par jour)/Rilpivirine Noréthindrone (1 mg une fois par jour)/Rilpivirine	<p>Ethinylestradiol :</p> <p>ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↑ 17 %</p> <p>Noréthindrone :</p> <p>ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔</p> <p>Rilpivirine :</p> <p>ASC : ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔*</p> <p>*sur la base d'études antérieures</p>	
Ethinylestradiol/Noréthindrone/ Fumarate de ténofovir disoproxil	<p>Ethinylestradiol :</p> <p>ASC : ↔ C_{max} : ↔</p> <p>Ténofovir :</p> <p>ASC : ↔ C_{max} : ↔</p>	
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Digoxine/Rilpivirine	<p>Digoxine :</p> <p>ASC : ↔ C_{min} : ND C_{max} : ↔</p>	
Digoxine/ Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étexilate	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée	<p>On ne peut exclure un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran étexilate (inhibition de la glycoprotéine P intestinale).</p> <p>L'association d'Eviplera avec le dabigatran étexilate doit se faire avec prudence.</p>
ANTIDIABETIQUES		
Metformine	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée	<p>L'association d'Eviplera avec la metformine peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine (inhibition de la sécrétion rénale active de la metformine).</p> <p>Une surveillance étroite des patients est recommandée lorsqu'un traitement concomitant par metformine est initié ou arrêté.</p>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Eviplera
PRODUITS A BASE DE PLANTES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction avec les composants d'Eviplera non étudiée	Eviplera ne doit pas être utilisé en association avec des produits contenant du millepertuis car cela peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine. Cela pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Eviplera.
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE		
Atorvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Atorvastatine (40 mg une fois par jour)/Rilpivirine ¹	Atorvastatine : ASC : ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirine : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	
Atorvastatine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE-5 (PDE-5)		
Sildénafil/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation de la posologie nécessaire.
Sildénafil (dose unique de 50 mg)/Rilpivirine ¹ Vardénafil ² Tadalafil ²	Sildénafil : ASC : ↔ C _{min} : ND C _{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Sildénafil/Fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

¹ Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose de chlorhydrate de rilpivirine supérieure à la dose recommandée pour évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose de rilpivirine recommandée de 25 mg une fois par jour

² Il s'agit de médicaments appartenant à la même classe pour lesquels des interactions similaires pourraient être attendues/prédites.

Études menées avec d'autres médicaments

Emtricitabine : Lors des études *in vitro*, l'emtricitabine n'a pas inhibé le métabolisme médié par les isoenzymes du CYP450 humain suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. L'emtricitabine n'a pas inhibé l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives en cas de co-administration d'emtricitabine et d'indinavir, de zidovudine, de stavudine ou de famciclovir.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec de la lamivudine, de l'indinavir, de l'éfavirenz, du nelfinavir ou du saquinavir (potentialisé par du ritonavir), de la ribavirine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Association fixe d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration de tacrolimus avec l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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

L'utilisation d'Eviplera doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation d'Eviplera chez la femme enceinte. Cependant, un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil.

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité des composants d'Eviplera sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les études chez l'animal ont montré que le passage transplacentaire de la rilpivirine est limité. On ne sait pas si la rilpivirine traverse la barrière placentaire chez la femme enceinte. Chez le rat et le lapin, aucune tératogénicité n'a été rapportée avec la rilpivirine.

Eviplera ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de stricte nécessité.

Allaitement

Il a été montré que l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. On ne sait pas si la rilpivirine passe dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de tous les composants de Eviplera chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Eviplera ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances.

Fécondité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par le chlorhydrate de rilpivirine et l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (9 %), des vertiges (8 %), des rêves anormaux (8 %), des céphalées (6 %), des diarrhées (5 %) et des insomnies (5 %) (données groupées recueillies lors les études cliniques de phase III C209 [ECHO] et C215 [THRIVE], voir rubrique 5.1). Il n'a pas été identifié d'autres termes d'effets indésirables entre les semaines 48 et 96. Dans ces études, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil était comparable à celui qui a été observé lorsque chaque produit était administré avec d'autres agents antirétroviraux.

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

Des cas d'acidose lactique, d'hépatomégalie sévère avec stéatose et de lipodystrophie ont été associés au fumarate de ténofovir disoproxil et à l'emtricitabine (voir rubriques 4.4 et 4.8 *Description de certains effets indésirables particuliers*).

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

Fréquence	Emtricitabine	Chlorhydrate de rilpivirine	Fumarate de ténofovir disoproxil
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>			
Fréquent :	neutropénie	diminution du nombre de globules blancs, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du nombre de plaquettes	
Peu fréquent :	anémie ³		
<i>Affections du système immunitaire :</i>			
Fréquent :	réaction allergique		
Peu fréquent :		syndrome de restauration immunitaire	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>			
Très fréquent :		augmentation du taux de cholestérol total (à jeun), augmentation du taux de cholestérol LDL (à jeun)	hypophosphatémie ¹
Fréquent :	hyperglycémie, hypertriglycéridémie	diminution de l'appétit, augmentation du taux de triglycérides (à jeun)	
Peu fréquent :			hypokaliémie ¹
Rare :			acidose lactique ²
<i>Affections psychiatriques :</i>			
Très fréquent		insomnie	
Fréquent :	insomnie, rêves anormaux	dépression, rêves anormaux, troubles du sommeil, humeur	

Fréquence	Emtricitabine	Chlorhydrate de rilpivirine	Fumarate de ténofovir disoproxil
		dépressive	
<i>Troubles du système nerveux :</i>			
Très fréquent :	céphalées	céphalées, vertiges	vertiges
Fréquent :	vertiges	somnolence	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales :</i>			
Très fréquent	diarrhée, nausées	nausées, augmentation de l'amylase pancréatique	diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent :	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie	douleurs abdominales, vomissements, augmentation des lipases, gêne abdominale, sécheresse buccale	douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent :			pancréatite ²
<i>Affections hépatobiliaires :</i>			
Très fréquent		augmentation des transaminases (ASAT et/ou ALAT)	
Fréquent :	augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT, hyperbilirubinémie	augmentation de la bilirubine	augmentation des transaminases (ASAT et/ou ALAT)
Rare :			stéatose hépatique ² , hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>			
Très fréquent :			rash
Fréquent :	éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) ³	rash	
Peu fréquent :	angioedème ⁴		
Rare:			angioedème ⁴
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>			
Très fréquent :	élévation de la créatine kinase		
Peu fréquent :			rhabdomyolyse ¹ , faiblesse musculaire ¹
Rare:			ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{1,4} , myopathie ¹
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>			
Peu fréquent :			augmentation de la créatinine, protéinurie
Rare :			insuffisance rénale (aiguë et chronique),

Fréquence	Emtricitabine	Chlorhydrate de rilpivirine	Fumarate de ténofovir disoproxil
			nécrose tubulaire aiguë, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ⁴ , diabète insipide néphrogénique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>			
Très fréquent :			asthénie
Fréquent :	douleur, asthénie	fatigue	

¹ Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

² Voir rubrique 4.8 *Description de certains effets indésirables particuliers* pour plus de précisions.

³ Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

⁴ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées chez des adultes ou des études cliniques chez des patients pédiatriques infectés par le VIH menées sur l'emtricitabine, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 563) ou au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'utilisation compassionnelle (n = 7 319).

À la semaine 96 des études cliniques groupées de phase III C209 et C215 la variation moyenne par rapport à la valeur initiale, dans le bras rilpivirine, était de 5 mg/dl pour le cholestérol total (à jeun), de 4 mg/dl pour le cholestérol HDL (à jeun), de 1 mg/dl pour le cholestérol LDL (à jeun), et de -7 mg/dl pour les triglycérides (à jeun).

Les données groupées des études de phase III démontrent également que la créatinine sérique a augmenté et que le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a diminué au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine. La plupart des cas d'augmentation de la créatinine et de baisse du DFGe sont survenues au cours des quatre premières semaines de traitement. Au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine, des variations moyennes de 0,1 mg/dl (intervalle : -0,3 mg/dl à 0,6 mg/dl) pour la créatinine et -13,3 ml/min/1,73 m² (intervalle : -63,7 ml/min/1,73 m² à 40,1 ml/min/1,73 m²) pour le DFGe ont été observées. Chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée lors de leur entrée dans l'étude, l'augmentation de la créatinine sérique observée était similaire à celle des sujets dont la fonction rénale était normale. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives parce qu'elles ne reflètent pas un changement concret du débit de filtration glomérulaire et aucun sujet n'a arrêté son traitement à cause d'une augmentation de la créatinine sérique.

Dans les études groupées de phase III C209 et C215, à la semaine 96, il a été observé une variation moyenne globale par rapport aux valeurs initiales du taux basal de cortisol de -19,1 (-30,85 ; -7,37) nmol/l dans le bras rilpivirine et de -0,6 (-13,29 ; 12,17) nmol/l dans le bras éfavirenz. À la semaine 96, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des taux de cortisol stimulés par l'ACTH était plus faible dans le bras rilpivirine (+18,4 ± 8,36 nmol/l) que dans le bras éfavirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Dans le bras rilpivirine, les valeurs moyennes, du cortisol basal et du cortisol stimulé par l'ACTH à la semaine 96 se situaient dans les normes. Ces variations des paramètres de tolérance surrénaliens n'étaient pas cliniquement significatives. Il n'a pas été noté de signes ou symptômes cliniques évocateurs d'un dysfonctionnement surrénalien ou gonadique chez l'adulte.

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale : Eviplera pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8 *Résumé du profil de sécurité d'emploi*).

Interactions avec la didanosine : La co-administration d'Eviplera avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Lipides, lipodystrophie et anomalies métaboliques : Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison) (voir rubrique 4.4).

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

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

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose : Une acidose lactique, associée habituellement à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration d'analogues nucléosidiques. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive ou d'élévation rapide des transaminases (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Autre(s) population(s) particulière(s)

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

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

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

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

4.9 Surdosage

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

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Eviplera. On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale. Étant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative de la substance active.

L'administration de charbon actif peut aussi être utilisée pour faciliter l'élimination du chlorhydrate de rilpivirine non absorbé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

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

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

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

Activité antivirale *in vitro*

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

L'activité antivirale de l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur les cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de concentration efficace à 50 % (CE₅₀) pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 μ M.

L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

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

La rilpivirine a démontré une activité contre les souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage dans une lignée cellulaire T présentant une infection aiguë avec une valeur de CE₅₀ médiane pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Même si la rilpivirine a démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de CE₅₀ comprises entre 2 510 et 10 830 nM (920 à 3 970 ng/ml), le traitement de l'infection par le VIH-2 à l'aide de chlorhydrate de rilpivirine n'est pas recommandé en l'absence de données cliniques.

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

L'activité antivirale du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur des cellules monocytes/macrophages primaires et sur des lymphocytes du sang périphérique. Les valeurs de CE₅₀ du ténofovir étaient comprises entre 0,04 et 8,5 µM.

Le ténofovir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,5 et 2,2 µM) et a montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 1,6 µM et 5,5 µM).

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

Résistance

En culture cellulaire

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

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

Chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement

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

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

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

Compte tenu de toutes les données disponibles *in vitro* et *in vivo* pour les personnes naïves de tout traitement antirétroviral, les mutations suivantes, lorsqu'elles sont présentes lors de l'entrée dans l'étude, peuvent affecter l'activité d'Eviplera : K65R, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I et M230L. Ces mutations associées à la résistance devraient guider la prescription lors de l'utilisation d'Eviplera uniquement chez les patients naïfs de tout traitement.

Ces mutations associées à la résistance sont issues de données *in vivo* portant uniquement sur des sujets naïfs de tout traitement et ne peuvent donc pas être utilisées pour prévoir l'activité d'Eviplera chez les sujets en échec virologique après traitement antirétroviral.

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

Résistance croisée

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

En culture cellulaire

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

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

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

Fumarate de ténofovir disoproxil : La substitution K65R peut également être sélectionnée par l’abacavir ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents, ainsi qu’à la lamivudine, à l’emtricitabine et au ténofovir, mais elle conserve une sensibilité à la zidovudine.

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

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

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

Chez les patients naïfs de tout traitement

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

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

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

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

² Résistance phénotypique (Antivirogram).

Effets sur l'électrocardiogramme

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

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

Expérience clinique

Patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement

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

Dans l'analyse groupée des études C209 et C215 sur les patients ayant reçu un traitement de fond par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, les caractéristiques démographiques et les données à l'entrée dans l'étude étaient équilibrées entre les bras rilpivirine et éfavirenz. Le tableau 4 montre les principales données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'entrée dans l'étude. La charge virale médiane plasmatique était de 5,0 et 5,0 log₁₀ copies d'ARN-VIH-1/ml et les taux médians de CD4 étaient de 247 x 10⁶ cellules/l et de 261 x 10⁶ cellules/l pour les patients randomisés dans les bras rilpivirine et éfavirenz, respectivement.

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

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

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

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

	Rilpivirine + Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil n = 546	Rilpivirine + Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil n = 550	Efavirenz + Emtricitabine/ Fumarate de ténofovir disoproxil n = 546
	Semaine 48		Semaine 96	
Réponse globale (ARN VIH-1 < 50 copies/ml [TLOVR ^a]) ^b	83,5 % (459/550) (80,4 ; 86,6)	82,4 % (450/546) (79,2 ; 85,6)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
En fonction de la charge virale à l'entrée dans l'étude (copies/ml)				
≤ 100 000	89,6 % (258/288) (86,1 ; 93,1)	84,8 % (217/256) (80,4 ; 89,2)	83,7 % (241/288)	80,8 % (206/255)
> 100 000	76,7 % (201/262) (71,6 ; 81,8)	80,3 % (233/290) (75,8 ; 84,9)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
En fonction de la numération des CD4 à l'entrée dans l'étude (x10⁶ cellules/l)				
< 50	51,7 % (15/29) (33,5 ; 69,9)	79,3 % (23/29) (64,6 ; 94,1)	48,3 % (28,9 ; 67,6)	72,4 % (55,1 ; 89,7)
≥ 50-200	80,9 % (123/152) (74,7 ; 87,2)	80,7 % (109/135) (74,1 ; 87,4)	71,1 % (63,8 ; 78,3)	72,6 % (65,0 ; 80,2)
≥ 200-350	86,3 % (215/249) (82,1 ; 90,6)	82,3 % (205/249) (77,6 ; 87,1)	80,7 % (75,8 ; 85,7)	78,7 % (73,6 ; 83,8)
≥ 350	89,1 % (106/119) (83,5 ; 94,7)	85,0 % (113/133) (78,9 ; 91,0)	84,0 % (77,4 ; 90,7)	80,5 % (73,6 ; 87,3)
Absence de réponse				
Échec virologique (ensemble des sujets)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
En fonction de la charge virale à l'entrée dans l'étude (copies/ml)				
≤ 100 000	4,2 % (12/288)	2,3 % (6/256)	5,9 % (17/288)	2,4 % (6/255)
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Décès	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Arrêts dus à un effet indésirable (EI)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Arrêts non associés à un EI ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

n = nombre total de sujets par groupe de traitement.

a Analyse en ITT du délai jusqu'à la perte de la réponse virologique (TLOVR ou *Time to Loss of Virologic Response*).

b La différence du taux de réponse est de 1 % (intervalle de confiance à 95 % -3 % à 6 %) en utilisant une approximation normale.

c 17 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et celle de la semaine 96 (6 patients dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/ml et 11 patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/ml). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Échec virologique » en « Arrêt non associé à un EI ».

d 10 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et celle de la semaine 96 (3 patients dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/ml et 7 patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/ml). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Échec virologique » en « Arrêt non associé à un EI ».

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

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

À la semaine 96, les variations moyennes de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude ont été de + 226 x 10⁶ cellules/l et + 222 x 10⁶ cellules/l dans les groupes rilpivirine et éfavirenz, respectivement, pour les patients recevant le traitement de fond par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil.

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Les expériences *in vitro* indiquent que le chlorhydrate de rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par les cytochromes P450 (CYP3A). Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. L'emtricitabine et le ténofovir n'ont pas entraîné *in vitro* l'inhibition du métabolisme des médicaments par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation de ces médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination

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

La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration orale d'une dose unique de rilpivirine marquée au C¹⁴, 85 % et 6,1 % de la radioactivité pourraient, en moyenne, être retrouvés dans les fèces et les urines, respectivement. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée a représenté en moyenne 25 % de la dose administrée. Seules des quantités négligeables de rilpivirine inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées dans les urines.

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

Personnes âgées

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

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

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

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

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

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

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de CPT. La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ du ténofovir ont été respectivement de 223 (34,8 %) ng/ml et 2 050 (50,8 %) ng•h/ml chez les sujets normaux contre respectivement 289 (46,0 %) ng/ml et 2 310 (43,5 %) ng•h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8 %) ng/ml et 2 740 (44,0 %) ng•h/ml chez ceux ayant une insuffisance hépatique sévère.

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

D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les sujets infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH.

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

Pour le fumarate de ténofovir disoproxil, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des

expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré des modifications rénales et osseuses et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (rats et chiens).

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E470b)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Polysorbate 20 (E432)
Povidone (E1201)
Amidon de maïs pré-gélatinisé

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Laque aluminique d'indigotine (E132)
Lactose monohydraté
Polyéthylène glycol
Oxyde de fer rouge (E172)
Laque aluminique de jaune orangé S (E 110)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine (E1518)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation: 28 novembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimés pelliculés
emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté et de la laque aluminique de jaune orangé S (E110). Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/737/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/737/002 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Eviplera [sur l'emballage extérieur uniquement]

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg comprimés pelliculés emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Eviplera et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Eviplera
3. Comment prendre Eviplera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Eviplera
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Eviplera et dans quel cas est-il utilisé

Eviplera contient trois substances actives utilisées pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

- L'emtricitabine, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI).
- La rilpivirine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).
- Le ténofovir, un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI).

Toutes ces substances actives, également connues sous le nom de médicaments antirétroviraux, agissent en interférant avec une enzyme (la transcriptase inverse) qui est essentielle à la multiplication du virus.

Eviplera réduit la quantité de VIH dans votre corps. Cela améliore votre système immunitaire et diminue le risque de développer des maladies associées à l'infection par le VIH.

Eviplera est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte de 18 ans et plus n'ayant jamais été traité avec des médicaments contre le VIH.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Pendant votre traitement par Eviplera, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous pouvez également transmettre le virus à d'autres personnes. Il est donc important que vous continuiez à prendre les précautions nécessaires pour ne pas transmettre le VIH à d'autres personnes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Eviplera

Ne prenez jamais Eviplera

- **si vous êtes allergique** à l'emtricitabine, à la rilpivirine, au ténofovir disoproxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).
→**Si c'est votre cas, parlez-en immédiatement à votre médecin.**
- **Si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants**
 - **carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne** (médicaments destinés à traiter l'épilepsie et à prévenir les crises)
 - **rifabutine, rifampicine et rifapentine** (utilisés dans le traitement de certaines infections bactériennes comme la tuberculose)
 - **oméprazole, lansoprazole, rabéprazole, pantoprazole et ésoméprazole** (inhibiteurs de la pompe à protons, médicaments utilisés dans la prévention et le traitement des ulcères de l'estomac, des brûlures gastriques et du reflux gastro-œsophagien)
 - **dexaméthasone** (corticostéroïde ayant un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur) prise par la bouche ou injectée (sauf dans le cas d'un traitement en dose unique)
 - **produits contenant du millepertuis** (*Hypericum perforatum*) (remède à base de plantes utilisé contre la dépression et l'anxiété)

Avertissements et précautions

Vous devez voir votre médecin régulièrement lors du traitement avec Eviplera.

- **Vous pouvez toujours transmettre le VIH** lorsque vous prenez ce médicament. Il est donc important de prendre les précautions nécessaires pour éviter d'infecter d'autres personnes par contact sexuel ou échange sanguin. Ce médicament ne permet pas de guérir de l'infection par le VIH. Lors du traitement par Eviplera, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.
- **Si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux** ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux, parlez-en à votre médecin. Eviplera n'est pas recommandé si vous avez une maladie rénale modérée à sévère.

Eviplera peut avoir un effet sur vos reins. Avant le début du traitement, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin d'évaluer votre fonction rénale. Votre médecin peut également vous prescrire des tests sanguins pendant le traitement afin de surveiller vos reins.

Eviplera n'est habituellement pas pris avec d'autres médicaments qui peuvent léser vos reins (voir *Autres médicaments et Eviplera*). Si cela ne peut être évité, votre médecin surveillera votre fonction rénale une fois par semaine.

- **Si vous avez des problèmes de foie** ou des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite chronique active, parlez-en à votre médecin. Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C et traités par des associations de médicaments antirétroviraux tels qu'Eviplera présentent un risque plus élevé de problèmes hépatiques sévères et potentiellement fatals. Votre médecin surveillera votre foie pendant votre traitement avec ce médicament.

Si vous avez une hépatite B, l'atteinte hépatique peut s'aggraver après l'arrêt d'Eviplera. Il est important de ne pas arrêter la prise d'Eviplera sans en parler avec votre médecin : voir rubrique 3, *N'arrêtez pas de prendre Eviplera*.

- **Si vous êtes diabétique, si vous avez un excès de poids ou si votre cholestérol est élevé, parlez-en à votre médecin.** Les traitements par association d'antirétroviraux, y compris Eviplera, peuvent augmenter le taux de sucre et le taux de graisses (hyperlipémie) dans le sang, modifier les graisses corporelles et provoquer une résistance à l'insuline (l'insuline exerce un contrôle moins efficace sur les taux de sucre dans votre organisme, ce qui peut causer du diabète). Voir rubrique 4, *Effets indésirables éventuels*.
- **Si vous avez plus de 65 ans, veuillez le dire à votre médecin.** Eviplera n'a pas été étudié chez suffisamment de patients âgés de plus de 65 ans. Si vous avez plus de 65 ans et si Eviplera vous a été prescrit, votre médecin vous surveillera étroitement.

Lors de votre traitement par Eviplera

Une fois que votre traitement par Eviplera a débuté, soyez attentif à la survenue de signes et symptômes importants.

Signes d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) comprenant :

- respiration profonde et rapide
- fatigue ou somnolence
- nausées, vomissements
- douleurs abdominales

Soyez également attentif aux :

- signes d'inflammation ou d'infection
- problèmes osseux

→ **Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin. En effet, l'acidose lactique peut être fatale.** Pour de plus amples informations, voir la rubrique 4, *Effets indésirables éventuels*.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents de moins de 18 ans. L'utilisation d'Eviplera chez l'enfant et l'adolescent n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Eviplera

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament ou un produit à base de plantes obtenu sans ordonnance.

Veuillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- **Tout autre médicament contenant les substances suivantes :**
 - emtricitabine
 - rilpivirine
 - ténofovir
 - tout autre médicament antiviral contenant de la lamivudine et de l'adéfovir dipivoxil

Eviplera est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments. Cela peut alors modifier la quantité d'Eviplera ou des autres médicaments présente dans votre sang et empêcher vos médicaments d'avoir les effets attendus, voire aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, il se peut que votre médecin ait besoin d'adapter la dose ou de pratiquer des examens sanguins.

- **Médicaments pouvant provoquer une atteinte rénale**, tels que :
 - des aminoglycosides (comme la streptomycine, la néomycine et la gentamicine), de la vancomycine (contre les infections bactériennes)
 - du foscarnet, du ganciclovir, du cidofovir (contre les infections virales)
 - de l'amphotéricine B, de la pentamidine (contre les infections fongiques)
 - de l'interleukine-2, aussi connue sous le nom d'aldesleukine (utilisée dans le traitement du cancer)
- **Médicaments contenant de la didanosine (pour le traitement de l'infection par le VIH) :** La prise d'Eviplera en même temps que d'autres médicaments antiviraux contenant de la didanosine peut augmenter les concentrations de la didanosine dans votre sang et peut abaisser votre taux de CD4. De rares cas d'inflammation du pancréas, ainsi que d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) ayant parfois entraîné la mort, ont été rapportés lorsque des médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine étaient pris en même temps. Votre médecin examinera attentivement s'il convient de vous traiter avec d'autres médicaments contre l'infection par le VIH (*voir Autres médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH*).
- **Autres médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH :** les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Eviplera contient un INNTI (rilpivirine). Il ne faut donc pas associer Eviplera à d'autres médicaments de ce type (comme l'éfavirenz, la névirapine, la delavirdine ou l'étravirine). Votre médecin vous proposera un autre médicament si nécessaire.
- **Antibiotiques utilisés dans le traitement des infections bactériennes** comme la tuberculose :
 - clarithromycine
 - érythromycine
 Ces médicaments peuvent augmenter la quantité de rilpivirine (l'un des composants d'Eviplera) présente dans votre sang. Il est possible que votre médecin ait besoin de modifier la dose d'antibiotiques ou de vous donner un autre antibiotique
- **Médicaments contre les ulcères de l'estomac, les brûlures gastriques ou le reflux gastro-œsophagien** comme :
 - antiacides (hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)
 - antagonistes H₂ (famotidine, cimétidine, nizatidine ou ranitidine)
 Ces médicaments peuvent diminuer la quantité de rilpivirine (l'un des composants d'Eviplera) présente dans votre sang. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin peut soit vous donner un autre médicament pour les ulcères de l'estomac, les brûlures gastriques ou le reflux gastro-œsophagien, soit vous donner des conseils sur la façon de prendre ce médicament et sur l'horaire auquel vous devrez prendre le médicament.
- **Si vous êtes traités par des antiacides** prenez-les au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera.
- **Si vous êtes traités par des antagonistes H₂** prenez-les au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera. Les antagonistes H₂ ne peuvent être pris qu'une fois par jour si vous prenez Eviplera. Les antagonistes H₂ ne doivent pas être pris deux fois par jour. Demandez à votre médecin s'il est possible de modifier votre traitement (*voir Comment prendre Eviplera*).
- **Méthadone**, un médicament utilisé dans le traitement de la dépendance aux opiacés, car il est possible que votre médecin ait besoin de modifier la dose de méthadone que vous prenez.
- **Dabigatran éxétilate**, médicament utilisé dans le traitement des maladies cardiaques, il pourra être nécessaire à votre médecin de surveiller le taux de ce médicament dans votre sang.

- **Metformine**, médicament utilisé dans le traitement du diabète, il pourra être nécessaire à votre médecin de surveiller le taux de ce médicament dans votre sang.

→ **Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments.** N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

- **Les femmes prenant Eviplera** ne doivent pas débuter une grossesse.
- **Utilisez une contraception efficace** pendant le traitement par Eviplera.
- **Si vous débutez une grossesse, parlez-en immédiatement à votre médecin.** Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Eviplera sauf si elles et leur médecin décident que c'est absolument nécessaire. Votre médecin vous expliquera les bénéfices et les risques éventuels de la prise d'Eviplera pour vous et votre enfant.

N'allaitez pas pendant le traitement par Eviplera :

- En effet, les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel humain.
- D'une manière générale, les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH au nouveau-né via le lait.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous vous sentez fatigué(e), somnolent(e) ou si vous avez des vertiges après avoir pris votre médicament.

Eviplera contient du lactose et de la laque aluminique de jaune orangé S (E 110)

- **Veillez informer votre médecin si vous ne tolérez pas le lactose ou êtes intolérant à d'autres sucres.** Eviplera contient du lactose monohydraté. Si vous ne tolérez pas le lactose ou si l'on vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.
- **Veillez informer votre médecin si vous êtes allergique à la laque aluminique de jaune orangé S (E 110).** Eviplera contient de la laque aluminique de jaune orangé S, aussi appelée « E 110 », qui peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Eviplera

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose habituelle est d'un comprimé par jour par prise orale. Le comprimé doit être pris avec de la nourriture. Ceci est important pour que la substance active soit présente en quantité suffisante dans votre corps. Une boisson nutritionnelle ne remplace pas de la nourriture.

Avalez le comprimé en entier avec de l'eau.

Vous ne devez pas croquer, écraser ou casser le comprimé car cela pourrait modifier la manière dont le médicament est libéré dans votre corps.

Si votre médecin décide d'arrêter l'un des composants d'Eviplera ou de modifier la dose d'Eviplera, il peut vous prescrire l'emtricitabine, la rilpivirine et/ou le ténofovir disoproxil séparément ou avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.

Si vous prenez un antiacide comme de l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, ou du carbonate de calcium, la prise doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera.

Si vous prenez des antagonistes H₂, comme de la famotidine, de la cimétidine, de la nizatidine ou de la ranitidine, la prise doit avoir lieu au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Eviplera. Les antagonistes H₂ ne peuvent être pris qu'une fois par jour si vous prenez Eviplera. Les antagonistes H₂ ne doivent pas être pris deux fois par jour. Demandez à votre médecin s'il est possible de modifier votre traitement.

Si vous avez pris plus d'Eviplera que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus que la dose d'Eviplera prescrite par votre médecin, vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer les effets indésirables éventuels dus à ce médicament (*voir rubrique 4 Effets indésirables éventuels*).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le flacon des comprimés pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Eviplera

Il est important de ne pas oublier de dose d'Eviplera.

Si vous oubliez de prendre une dose :

- **Si vous vous en rendez compte dans les 12 heures** suivant l'heure de prise habituelle d'Eviplera, prenez un comprimé dès que possible. Prenez toujours votre comprimé avec de la nourriture. Ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si vous vous en rendez compte plus de 12 heures** suivant l'heure de prise habituelle d'Eviplera, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue, avec de la nourriture.

Si vous vomissez moins de 4 heures après avoir pris Eviplera, prenez un autre comprimé avec de la nourriture. **Si vous vomissez plus de 4 heures après avoir pris Eviplera**, vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

N'arrêtez pas de prendre Eviplera

N'arrêtez pas de prendre Eviplera sans en parler avec votre médecin. L'arrêt d'Eviplera peut grandement modifier la manière dont vous pourriez répondre à un traitement futur. Si, pour quelque raison que ce soit, la prise d'Eviplera est interrompue, demandez l'avis de votre médecin avant de recommencer à prendre des comprimés d'Eviplera. Il est possible que votre médecin envisage de vous donner les composants d'Eviplera séparément si vous rencontrez des problèmes ou si vous avez besoin d'une adaptation de dose.

Si vous commencez à manquer d'Eviplera, rapprochez-vous de votre médecin ou de votre pharmacien pour renouveler votre traitement. Cela est très important car la quantité de virus peut commencer à augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même peu de temps. Par la suite, il pourrait même devenir plus difficile de traiter le virus.

Si vous avez à la fois une infection par le VIH et une hépatite B, il est particulièrement important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par Eviplera sans en parler avant avec votre médecin. Des examens sanguins ou des symptômes ont indiqué qu'une hépatite s'était aggravée chez certains patients après l'arrêt du traitement par emtricitabine ou fumarate de ténofovir disoproxil (deux des trois composants d'Eviplera). Si vous arrêtez de prendre Eviplera, il est possible que votre médecin vous recommande de reprendre votre traitement contre l'hépatite B. Il se peut que vous ayez besoin de faire des analyses de sang pendant 4 mois après l'arrêt du traitement pour vérifier le fonctionnement de votre foie. Chez certains patients souffrant d'une maladie du foie à un stade avancé ou de cirrhose,

l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car il pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite qui pourrait être fatale.

Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à votre hépatite B.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors du traitement de l'infection par le VIH, il est parfois impossible de savoir si certains effets non souhaités sont dus à Eviplera, à d'autres médicaments que vous prenez en même temps ou à l'infection par le VIH elle-même.

Effets indésirables éventuels : parlez-en immédiatement à votre médecin

- **L'acidose lactique** (excès d'acide lactique dans le sang) est un effet indésirable rare mais potentiellement fatal de certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH. L'acidose lactique se rencontre plus fréquemment chez la femme, surtout en cas de surpoids, et chez les personnes ayant une maladie hépatique. Les signes suivants peuvent être évocateurs d'une acidose lactique :

- Respiration profonde et rapide
- Fatigue ou somnolence
- Envie de vomir (nausées), vomissements
- Douleurs abdominales

→ **Si vous pensez que vous avez une acidose lactique, parlez-en à votre médecin immédiatement.**

Tout signe d'inflammation ou d'infection. Chez certains patients ayant atteint un stade avancé de l'infection par le VIH (SIDA) et ayant des antécédents d'infections opportunistes (infections touchant les personnes dont le système immunitaire est affaibli), les signes et symptômes d'une inflammation due à des infections antérieures peuvent apparaître peu de temps après le début du traitement anti-VIH. Il semble que ces symptômes puissent être dus à une amélioration de la réponse immunitaire, ce qui permet au corps de combattre des infections qui existaient peut-être mais qui ne causaient aucun symptôme manifeste.

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

→ **Si vous remarquez des symptômes inflammatoires ou infectieux, parlez-en à votre médecin immédiatement.**

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'1 personne traitée sur 10)

- Diarrhées, vomissements, envie de vomir (*nausées*)
- Difficulté à dormir (*insomnies*)
- Vertiges, maux de tête
- Eruption cutanée
- Sensation de faiblesse

Des analyses peuvent également montrer :

- Une diminution du taux de phosphate dans le sang
- Une augmentation du taux de créatine kinase dans le sang, susceptible de provoquer des douleurs et une faiblesse musculaires
- Une augmentation du taux de cholestérol et/ou de l'amylose pancréatique dans le sang
- Une augmentation du taux d'enzymes du foie dans le sang

→**Si l'un de ces effets indésirables devient grave, parlez-en à votre médecin immédiatement.**

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne traitée sur 10)

- Baisse de l'appétit
- Dépression et humeur dépressive
- Fatigue, somnolence
- Douleurs, maux d'estomac ou gêne abdominale, sensation de ballonnement, sécheresse buccale
- Rêves anormaux, troubles du sommeil
- Problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas, gaz (*flatulences*)
- Éruptions cutanées (comprenant des boutons rouges ou des taches avec parfois des ampoules et un gonflement de la peau) qui peuvent être une réaction allergique, démangeaisons, modifications de la couleur de la peau y compris l'apparition de taches sombres sur la peau
- Autres réactions allergiques, par exemple respiration sifflante, œdème (gonflement) ou sensation d'ébriété

Des analyses peuvent également montrer :

- Une diminution du nombre de globules blancs (une réduction du nombre de globules blancs peut vous rendre plus vulnérable aux infections)
- Une augmentation des triglycérides (acides gras), de la bile ou du sucre dans le sang
- Des troubles du foie et du pancréas

→**Si l'un de ces effets indésirables devient grave, parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables peu fréquents

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne traitée sur 100)

- Anémie (faible nombre de globules rouges)
- Douleur dans l'abdomen (ventre) due à une inflammation du pancréas
- Altération des muscles, douleurs ou faiblesse musculaire(s)
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Signes ou symptômes inflammatoires ou infectieux

Des analyses peuvent également montrer :

- Une diminution du taux de potassium dans le sang
- Une augmentation du taux de créatinine dans votre sang
- Des modifications de votre urine
- Une diminution du nombre de plaquettes (cellules sanguines servant à la coagulation sanguine)
- Une augmentation du cholestérol

→**Si l'un de ces effets indésirables devient grave, parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables rares

(peuvent affecter jusqu'à 1 personne traitée sur 1 000)

- Acidose lactique (voir *Effets indésirables éventuels : parlez-en immédiatement à votre médecin*)
- Maux de dos dus à des problèmes rénaux, y compris insuffisance rénale. Votre médecin pourra effectuer des analyses de sang pour vérifier si vos reins fonctionnent correctement.
- Stéatose hépatique (surcharge graisseuse du foie)
- Peau ou yeux jaunes, démangeaisons ou douleurs dans l'abdomen (ventre) dus à une inflammation du foie
- Inflammation rénale, urines très abondantes et sensation de soif

- Fragilisation osseuse (accompagné de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures)

Des analyses peuvent également montrer :

- Des lésions au niveau des cellules tubulaires rénales, susceptibles de provoquer une altération des muscles, une fragilisation osseuse (accompagné de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures), des douleurs musculaires, une faiblesse musculaire et une diminution du taux de potassium ou de phosphate dans le sang.

→**Si l'un de ces effets indésirables devient grave, parlez-en à votre médecin.**

Autres effets indésirables possibles

La fréquence des effets indésirables suivants est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- **Problèmes osseux.** Certains patients prenant une association d'antirétroviraux comme Eviplera peuvent développer une maladie osseuse appelée *ostéonécrose* (mort du tissu osseux causée par la perte de l'afflux sanguin vers l'os). Il existe de nombreux facteurs de risque d'être atteint par cette maladie, dont la prise prolongée de ce type de médicament, la prise de corticostéroïdes, la prise d'alcool, la faiblesse extrême du système immunitaire et le surpoids. Les signes de l'ostéonécrose sont les suivants :

- Raideur articulaire
- Douleurs articulaires (surtout au niveau des hanches, des genoux et des épaules)
- Mouvements difficiles

→**Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin.**

- **Changements de votre aspect physique.** Certains patients prenant une association d'antirétroviraux comme Eviplera peuvent remarquer une modification de la répartition des graisses corporelles. Ces changements peuvent inclure : une diminution de la graisse au niveau des jambes, des bras et du visage, une accumulation de graisse autour du ventre (*abdomen*) et dans d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et une accumulation de graisse au niveau de la nuque (« bosse de bison »). Les causes et les effets à long terme de ces changements sur la santé ne sont pas connus à ce jour.

→**Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin.**

- **Augmentation des taux de graisse dans le sang** (*hyperlipémie*) et résistance à l'insuline (l'insuline exerce un contrôle moins efficace sur les taux de sucre dans votre organisme, ce qui peut causer du diabète). Votre médecin vous prescrira des analyses afin de rechercher ces modifications

→ **Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.**

5. Comment conserver Eviplera

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Eviplera

- **Les substances actives sont l'emtricitabine, la rilpivirine et le ténofovir disoproxil.** Chaque comprimé pelliculé d'Eviplera contient 200 mg d'emtricitabine, 25 mg de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate) et 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate).
- **Les autres composants sont :**
Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline (E460(i)), lactose monohydraté, povidone (E1201), amidon de maïs pré-gélatinisé, polysorbate 20 (E432), croscarmellose sodique et stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage :

Hypromellose (E464), laque aluminique d'indigotine (E132), lactose monohydraté, polyéthylène-glycol, oxyde de fer rouge (E172), laque aluminique de jaune orangé S (E 110), dioxyde de titane (E171) et triacétine (E1518).

Qu'est-ce qu'Eviplera et contenu de l'emballage extérieur

Eviplera est un comprimé pelliculé rose-violet en forme de bâtonnet, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et dépourvu d'inscription sur l'autre face. Eviplera est fourni en flacon de 30 comprimés et en boîtes constitués de 3 flacons de 30 comprimés chacun. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice à conserver dans le flacon pour contribuer à la protection de vos comprimés. Le déshydratant de gel de silice se trouve dans un sachet ou une boîte distinct(e) et ne doit pas être avalé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

Fabricant :

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Ireland

Gilead Sciences Limited
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

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