

Monographie de produit

Pr COMPLERA^{MD}

**(emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir
disoproxil) en comprimés**

**200 mg d'emtricitabine
25 mg de rilpivirine comme chlorhydrate de rilpivirine
300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil**

Agent antirétroviral

Gilead Sciences Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Dernière révision :
23 mai 2018

Gilead Sciences Canada Inc.
Mississauga, ON L5N 2W3
Canada

www.gilead.ca

N° de contrôle : 214436

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I.	RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
	RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
	INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
	CONTRE-INDICATIONS.....	4
	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
	EFFETS INDÉSIRABLES	14
	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	30
	SURDOSAGE	31
	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
	ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	36
	CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
	FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	37
PARTIE II.	RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	38
	ESSAIS CLINIQUES	40
	PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	48
	VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)	48
	TOXICOLOGIE	52
	BIBLIOGRAPHIE.....	56
PARTIE III.	RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	57

PARTIE I. RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Indications et utilisation clinique	Forme/Force posologiques	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents ^a
orale	Comprimé d'emtricitabine 200 mg/de rilpivirine ^a 25 mg/de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg * comme le sel de chlorhydrate	Lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé (sans gluten).

^a Pour obtenir la concentration saline de la substance pharmaceutique et une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

COMPLERA^{MD} (emtricitabine [FTC] / rilpivirine [RPV] / fumarate de ténofovir disoproxil [TDF]) est indiqué pour être utilisé comme régime complet pour le traitement de patients adultes infectés par le VIH-1 qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à la FTC, et dont la charge virale est inférieure ou égale à 100 000 copies/mL.

L'innocuité et l'efficacité de COMPLERA n'ont pas été établies chez les patients ayant des antécédents d'échec virologique.

Il convient de prendre en considération les points suivants, avant de débiter un traitement chez les :

- (i) Patients adultes n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral :
 - Sans égard aux valeurs de départ de l'ARN du VIH-1, un nombre supérieur de patients traités à la RPV et présentant une numération lymphocytaire CD4+ initiale inférieure à 200 cellules/mm³ ont connu un échec virologique par rapport aux patients dont la numération lymphocytaire CD4+ initiale était égale ou supérieure à 200 cellules/mm³.
 - Le taux d'échec virologique observé chez les patients traités à la RPV conduisait à un taux global supérieur de résistance et de résistance croisée à la classe des INNTI par rapport au groupe témoin (éfavirenz [EFV]) (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Résistance et résistance croisée, MICROBIOLOGIE, Résistance et résistance croisée**).
 - Un nombre supérieur de patients traités à la RPV ont développé une résistance au ténofovir et à la lamivudine/FTC administrés en association, comparativement au

groupe témoin (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Résistance et résistance croisée, MICROBIOLOGIE, Résistance et résistance croisée**).

(ii) Patients adultes présentant une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) :

- L'efficacité de COMPLERA a été établie chez les patients présentant une suppression virologique, qui suivaient un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir. Les patients ont présenté une suppression virologique pendant au moins 6 mois, avant de débiter leur thérapie et suivaient leur premier ou deuxième traitement antirétroviral.

Gériatrie (65 ans et plus) :

COMPLERA doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus puisque les essais cliniques des composantes de COMPLERA ne comptaient pas assez de ces patients pour être capable de déterminer si ces personnes ont une réaction différente par rapport aux patients de moins de 65 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Pédiatrie (moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

COMPLERA est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à la FTC, à la RPV, au TDF ou à l'un des excipients. Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie.

COMPLERA ne doit pas être administré en association avec les médicaments qui induisent les enzymes CYP3A ou qui augmentent le pH gastrique, car cela pourrait entraîner des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de RPV, une perte de réponse virologique et une résistance possible à la RPV et à la classe des INNTI des antirétroviraux. Pour une liste de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tableau 1. Médicaments contre-indiqués avec la RPV

Catégorie de médicament	Médicaments de cette catégorie qui sont contre-indiqués avec la RPV
Anticonvulsivants	carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
Antimycobactériens	rifapentine, rifampicine
Glucocorticoïdes	dexaméthasone systémique (plus d'une dose unique)
Produits à base d'herbes médicinales	millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibiteurs de la pompe à protons	dexlansoprazole, ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**

L'acidose lactique et l'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalées avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris le TDF, un composant de COMPLERA, en combinaison avec d'autres antirétroviraux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique/biliaire/pancréatique**).

- **Exacerbation post-traitement de l'hépatite B**

COMPLERA n'est pas approuvé pour le traitement des maladies chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et l'innocuité et l'efficacité de COMPLERA n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH après l'arrêt du FTC ou du TDF, deux des composants de COMPLERA. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée sur le plan des suivis clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui arrêtent COMPLERA et qui sont co-infectés par le VIH et le VHB. Le cas échéant, l'initiation de la thérapie anti-hépatite B peut être justifiée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières**).

- **Néphrotoxicité**

Insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (traumatisme tubulaire rénal avec hypophosphatémie sévère) ont été rapportés avec l'utilisation de TDF lors de la pratique clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale**).

Généralités

Étant une combinaison à dose fixe de FTC, de RPV et de TDF, COMPLERA ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant l'un des mêmes composants actifs (EMTRIVA^{MD}, VIREAD^{MD}, TRUVADA^{MD}, ATRIPLA^{MD} et STRIBILD^{MD}) ou des médicaments contenant du ténofovir alafénamide (TAF) (GENVOYA^{MD}, DESCOVY^{MD}, ODEFSEY^{MC} et VEMLIDY^{MC}). COMPLERA ne doit pas être administré avec la RPV (Edurant^{MD}) à moins qu'une adaptation posologique ne soit nécessaire (p. ex, avec la rifabutine) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). En raison des similarités entre la FTC et la lamivudine, COMPLERA ne doit pas être administré avec des médicaments contenant de la

lamivudine, y compris Combivir^{MD}, 3TC^{MD}, Heptovir^{MD}, Kivexa^{MD}, Triumeq^{MD} et Trizivir^{MD}. On doit user de prudence lors de la prescription de COMPLERA avec des médicaments qui peuvent réduire l'absorption de RPV (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

COMPLERA ne doit pas être administré avec HEPSERA^{MD} (adéfovir dipivoxil).

Carcinogenèse et mutagenèse

La rilpivirine induit des tumeurs bénignes et malignes dans le foie des souris et des rats. Ces tumeurs sont provoquées par l'induction enzymatique causée par la RPV chez ces espèces qui peuvent être spécifiques des rongeurs. Chez les rats la RPV a provoqué des tumeurs bénignes et malignes des cellules folliculaires thyroïdiennes. Ces tumeurs sont le résultat d'une stimulation continue des cellules folliculaires en raison de l'augmentation de la clairance de la thyroxine causée par la RPV dans cette espèce. Cet effet est considéré comme spécifique du rat.

Système cardiovasculaire

COMPLERA doit être administré avec prudence chez les patients pour qui un risque accru de subir des conditions pro-arythmogènes est suspecté tels que la bradycardie cliniquement significative, l'allongement congénital de l'intervalle QTc, une ischémie myocardique aiguë, une hypokaliémie ou une insuffisance cardiaque congestive (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Chez les patients sains, la RPV a été associée à l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme à des doses de 75 mg et 300 mg une fois par jour. Chez les patients atteints du VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, recevant 25 mg de RPV une fois par jour dans les essais cliniques de phase III, à l'exclusion des patients posant des facteurs de risque élevé d'arythmie, la moyenne de l'intervalle QTc a augmenté graduellement au cours de 48 semaines et elle est restée stable jusqu'à la 96^e semaine. Une augmentation supérieure à 60 ms dans l'intervalle QTcF résultant en des valeurs anormales supérieures à 480 ms a été rapportée chez un patient. La prolongation de l'intervalle QT peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques.

Il y a peu d'information disponible sur le potentiel d'une interaction pharmacodynamique entre la RPV et les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme.

COMPLERA doit être utilisé avec prudence s'il est coadministré avec des médicaments portant un risque connu de torsades de pointes.

Troubles dépressifs

Pendant les essais de phase III de la RPV chez des patients adultes (N=686) et durant les 96 semaines, l'incidence de troubles dépressifs dus à des réactions adverses aux médicaments (humeur dépressive, dépression, dysphorie, dépression majeure, altération de l'humeur,

pensées négatives, tentative de suicide, idées suicidaires) d'intensité au moins modérée (classes 2 à 4) était de 5 %. L'incidence d'interruption due à des troubles dépressifs était de 1 %. Une tentative de suicide a été signalée chez deux patients tandis que toute idéation suicidaire a été signalée chez quatre sujets prenant de la RPV. L'incidence de ces événements était similaire dans le groupe témoin.

Les patients présentant des symptômes dépressifs graves devraient subir un examen médical immédiatement afin d'évaluer la possibilité que les symptômes soient liés à la RPV, et si oui, afin de déterminer si les risques de poursuite du traitement avec COMPLERA l'emportent sur les avantages.

Interactions médicamenteuses

Utilisation avec certains traitements contre le VHC :

L'exposition au ténofovir est accrue lorsque COMPLERA est administré en concomitance avec HARVONI^{MD} (lédipasvir/sofosbuvir), EPCLUSA^{MD} (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI^{MC} (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir). Les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés chez les patients recevant COMPLERA en concomitance avec HARVONI, EPCLUSA ou VOSEVI, particulièrement chez ceux présentant un risque élevé de dysfonctionnement rénal (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Système endocrinien et métabolisme

Redistribution de la masse adipeuse :

Chez les patients suivant un traitement antirétroviral, on a observé une redistribution (ou une accumulation) de la masse adipeuse (lipodystrophie), y compris une obésité tronculaire, un accroissement des réserves dorsocervicales (« bosse de bison »), un amaigrissement périphérique, un amaigrissement facial, un grossissement des seins, et un aspect cushingoïde. Le mécanisme de ces changements et leurs effets à long terme sont actuellement inconnus. Aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique :

L'emtricitabine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par contre, il n'a pas été démontré que le FTC n'est pas métabolisée par les enzymes du foie, donc l'impact de l'insuffisance hépatique est susceptible d'être limité.

La rilpivirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Aucun ajustement de dose de COMPLERA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. La RPV n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (de classe Child-Pugh C) et l'administration de COMPLERA chez ce groupe de patients n'est pas recommandée. Toutefois, étant donné que le métabolisme de la RPV est négocié par le cytochrome P450, et que l'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée est limitée, il faut être prudent

quand COMPLERA est administré à ce groupe (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Le ténofovir et le ténofovir disoproxil ne sont pas métabolisés par les enzymes du foie. Aucune modification de la pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

L'innocuité et l'efficacité de COMPLERA n'ont pas été établies ni particulièrement étudiées chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique qui suivent un traitement antirétroviral présentent un risque accru de subir des effets hépatiques indésirables graves et potentiellement fatals. En cas de thérapie antivirale concomitante contre l'hépatite B ou C, veuillez consulter également les renseignements pertinents sur le produit pour ces médicaments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières**).

Hépatotoxicité :

On a signalé des réactions hépatiques indésirables chez des patients suivant un traitement contenant de la RPV. Les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente, ou une augmentation marquée des transaminases avant le traitement sont susceptibles de présenter un risque accru d'apparition ou d'aggravation de l'augmentation des transaminases lors de la prise de RPV. Quelques cas d'hépatotoxicité ont été rapportés chez des patients suivant un traitement contenant de la RPV et qui ne présentaient pas de troubles hépatiques préexistants ou d'autres facteurs de risque détectables. Il est recommandé de procéder aux analyses de laboratoire requises avant de commencer un traitement et de faire un suivi pour détecter une hépatotoxicité au cours d'un traitement à la RPV pour les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents, comme l'hépatite B ou C, ou pour les patients présentant des augmentations marquées des transaminases avant le début du traitement. La surveillance du taux d'enzymes hépatiques doit également être envisagée chez les patients sans dysfonctionnement hépatique préexistant ni autres facteurs de risque.

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose :

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, y compris le composant TDF de COMPLERA, seul ou en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par VIH. La majorité de ces cas ont été signalés chez des femmes. L'obésité et l'emploi prolongé d'analogues nucléosidiques pourraient constituer des facteurs de risque. Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients présentant des facteurs de risque connus d'hépatopathie. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Le traitement au COMPLERA doit être interrompu chez tout patient qui présente des signes cliniques ou dont les résultats d'analyse de laboratoire semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité grave (pouvant inclure une

hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée du taux de transaminases).

Pancréatite :

Des cas de pancréatite ont été observés durant des traitements combinés qui comprenaient le TDF. Il conviendra d'être prudent en cas d'administration d'analogues nucléosidiques (y compris le COMPLERA) à des patients ayant des antécédents de pancréatite ou des facteurs de risque de développement de pancréatite. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui présentent une pancréatite présumée.

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immune :

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immune a été signalé chez les patients traités par association d'antirétroviraux, y compris les composants de COMPLERA. Lors de la phase initiale du traitement, les patients qui répondent au traitement antirétroviral peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (comme les infections à *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) et la tuberculose) qui peut nécessiter une évaluation et un traitement supplémentaires.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalées à l'occasion d'une reconstitution immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est plus variable et elles peuvent se produire plusieurs mois après le début du traitement.

Troubles locomoteurs

Effets sur les os :

La surveillance des os doit être envisagée chez les patients infectés par le VIH qui ont des antécédents de fracture pathologique ou qui risquent d'être atteints d'ostéopénie. Bien que l'effet d'un apport complémentaire en calcium et en vitamine D n'a pas été étudié, un tel apport ne peut être que bénéfique à tous les patients. Une présomption d'anomalie osseuse doit donner lieu à des examens appropriés.

Dans une étude de 144 semaines chez les patients n'ayant jamais suivi de traitement, des diminutions de base de la teneur minérale osseuse (DMO) ont été observées au niveau du rachis lombaire et de la hanche dans les deux groupes de l'étude. À la semaine 144, on a constaté un pourcentage moyen de la DMO au rachis lombaire significativement plus élevée chez les patients dans le groupe recevant du TDF + de la lamivudine + de l'EFV par rapport aux patients dans le groupe recevant de la stavudine + de la lamivudine + de EFV. Dans les deux groupes, la plus grande partie de la réduction de la DMO est survenue au cours des 24 à 48 premières semaines de l'étude et cette diminution s'est maintenue jusqu'à la semaine 144. Vingt-huit pour cent (28 %) des patients traités au TDF (par rapport à 21 % des patients

traités à la stavudine) ont perdu au moins 5 % de la DMO de la colonne et 7 % de la DMO de la hanche. Des fractures cliniquement pertinentes (excluant les doigts et les orteils) ont été signalées chez 4 patients du groupe du TDF et 6 patients du groupe de la stavudine. De plus, une augmentation importante des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ostéocalcine sérique, télopeptide C sérique et télopeptide N urinaire) a été constatée dans le groupe traité au TDF par rapport au groupe traité à la stavudine, ce qui semble indiquer une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. Les taux sériques d'hormone parathyro idienne et de vitamine D 1,25 étaient également plus élevés chez le groupe du TDF.   l'exception de la phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, ces changements ont produit des valeurs qui se sont maintenues à l'intérieur de la plage de valeurs de référence. On ignore les effets des variations de DMO et de marqueurs biochimiques liées au TDF sur la santé des os à long terme et le risque de fractures futures.

On a rapporté des cas d'ostéomalacie (associée à la tubulopathie proximale rénale et contribuant rarement aux fractures) en association avec l'utilisation de TDF (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance : Fumarate de ténofovir disoproxil**).

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie du produit VIREAD.

Troubles rénaux

Néphrotoxicité :

COMPLERA ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance rénale de modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min, y compris les patients qui nécessitent une hémodialyse). Les patients souffrant d'insuffisance rénale de modérée à sévère exigent un ajustement de l'intervalle d'administration de FTC et de TDF qui ne peut être obtenu avec le comprimé combiné.

Des cas de néphropathie, y compris des cas d'insuffisance rénale aigu e et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été associés à l'emploi de TDF (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Pharmacovigilance**). La majorité de ces cas sont survenus chez des patients atteints d'une néphropathie ou d'une maladie systémique sous-jacente, ou chez des patients qui prenaient des agents néphrotoxiques. Cependant, certains cas sont apparus chez des patients sans facteur de risque identifié.

La rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination rénale de la RPV est négligeable. Par conséquent, l'impact de l'insuffisance rénale causée par l'élimination de la RPV devrait être minime. Comme la RPV est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle sera éliminée de manière significative par une hémodialyse ou une dialyse péritonéale.

Il est recommandé que le coefficient d'épuration de la créatinine soit calculé chez tous les patients avant le début du traitement et lorsque cela est approprié selon le clinicien au cours du traitement au COMPLERA. Une surveillance systématique de l'épuration de la créatinine calculée et de la phosphorin mie doit être effectuée chez les patients à risque d'être atteints

d'insuffisance rénale, y compris les patients qui ont déjà présenté des effets indésirables rénaux alors qu'ils prenaient HEPSERA.

Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas d'administration de COMPLERA à des patients qui présentent des facteurs de risque connus de néphropathie et qui ont des antécédents de dysfonctionnement rénal. Il faut éviter l'utilisation de COMPLERA en association avec un agent néphrotoxique ou si un agent néphrotoxique a été utilisé récemment.

Résistance/Résistance croisée

Lors de l'analyse groupée des deux essais de la phase III, l'émergence d'une résistance chez les sujets était supérieure dans le bras RPV par comparaison au bras témoin (EFV) à la 48^e semaine (10,6 % et 5,3 %, respectivement) et à la 96^e semaine (14 % et 7,6 %, respectivement). Plus de patients traités à la RPV avec un taux initial d'ARN du VIH-1 supérieur à 100 000 copies/mL ont présenté un échec virologique par rapport aux patients avec un taux d'ARN du VIH-1 égal ou inférieur à 100 000 copies/mL au moment de la sélection.

Les échecs virologiques observés chez les patients traités à la RPV ont conféré un taux plus élevé de résistance au traitement global et une résistance croisée à la classe des INNTI comparativement au groupe témoin de traitement. Parmi les patients traités à la RPV, un plus grand nombre a développé une résistance associée à la lamivudine/au FTC comparativement au groupe traité avec le médicament témoin (voir **VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE), Résistance, Résistance croisée**).

Réactions cutanées et d'hypersensibilité

De graves réactions cutanées et d'hypersensibilité ont été signalées après la commercialisation, y compris des cas d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), avec des traitements contenant de la RPV. Alors que certaines réactions cutanées étaient accompagnées de symptômes constitutionnels tels que de la fièvre, d'autres réactions cutanées étaient associées à des dysfonctionnements organiques, y compris des élévations des paramètres biochimiques sériques du bilan hépatique. Au cours des essais cliniques de phase III, des éruptions cutanées liées au traitement considérées comme ayant au moins une gravité de grade 2 ont été signalées chez 3 % des sujets ayant reçu de la RPV plus FTC/TDF. Aucune éruption cutanée de grade 4 n'a été signalée. Dans l'ensemble, la plupart des éruptions cutanées étaient de grade 1 ou 2 et sont survenues au cours des quatre à six premières semaines de traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il faut arrêter immédiatement COMPLERA en cas de signes ou de symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité graves, y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée grave ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, de cloques, d'atteinte de la muqueuse, de conjonctivite, d'œdème facial, d'œdème de Quincke, d'hépatite ou d'éosinophilie. L'état

clinique, y compris les paramètres de laboratoire, doit être surveillé et un traitement approprié doit être amorcé.

Populations particulières

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

Il est recommandé qu'avant la mise sous traitement antirétroviral tous les patients atteints du VIH soient testés pour déterminer la présence du VHB. COMPLERA n'est pas approuvé pour le traitement des maladies chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et l'innocuité et l'efficacité de COMPLERA n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH après l'arrêt du FTC et du TDF, deux des composants de COMPLERA. Chez certains patients infectés par le VHB et traités au FTC, les exacerbations de l'hépatite B ont été associées à une décompensation hépatique et à une insuffisance hépatique. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée sur le plan des suivis clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui arrêtent COMPLERA et qui sont co-infectés par le VIH et le VHB. Le cas échéant, le début d'un traitement anti-hépatite B peut être justifié. Chez les patients présentant une hépatopathie ou une cirrhose avancées, l'exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement peut entraîner une décompensation hépatique. Par conséquent, chez ces patients, l'arrêt du traitement sans commencer un traitement alternatif anti-hépatite B n'est pas recommandé.

Femmes enceintes :

Aucune étude comparative adéquate portant sur COMPLERA n'a été menée chez des femmes enceintes. COMPLERA ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes sauf si les avantages l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Emtricitabine : L'incidence des variations et des malformations fœtales n'a pas augmenté dans les études de toxicité embryo-fœtale réalisées avec le FTC chez la souris à l'exposition (ASC) d'environ 60 fois plus élevée et chez le lapin à environ 120 fois plus élevée que chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

Rilpivirine : Des études chez les animaux n'ont montré aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale ou un effet sur la fonction reproductive. Il n'y avait aucun effet tératogène avec la RPV chez les rats et les lapins. Les expositions à l'embryon et au fœtus sans effets toxiques observés sur les rats et les lapins ont été respectivement de 15 et 70 fois plus élevées que l'exposition chez les humains à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le rat et le lapin à des doses étant de jusqu'à 14 et 19 fois plus élevées que la dose humaine basée sur la surface corporelle et n'ont révélé aucune altération de la fertilité ou des dommages au fœtus en raison du ténofovir. Une réduction du poids des petits, la survie et le retard dans la maturation sexuelle ont été observés dans une étude de toxicité périnatale et postnatale chez le rat à des doses toxiques pour les mères de 450 et 600 mg/kg (environ 14 à 19 fois la dose humaine basée sur la surface corporelle).

Registre des grossesses sous antirétroviraux : Un registre des grossesses sous antirétroviraux a été ouvert afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent un traitement antirétroviral, y compris COMPLERA. Nous encourageons les fournisseurs de soins de santé à enregistrer les patientes en appelant le 1 800 258-4263.

Femmes allaitantes :

On recommande actuellement aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission post-natale du VIH.

Emtricitabine : Des échantillons de lait maternel prélevés chez cinq mères infectées par le VIH-1 montrent que la FTC est excrétée dans le lait maternel à des concentrations néonatales estimées de 3 à 12 fois supérieures à la CI_{50} de la FTC, mais de 3 à 12 fois inférieures à la C_{min} atteinte après administration par voie orale de FTC. Les nourrissons allaités au sein dont les mères sont traitées à la FTC peuvent être exposés au risque de développer une résistance virale à la FTC. On ignore s'il existe d'autres risques associés à la prise de FTC chez des nourrissons allaités par des mères qui suivent un traitement à la FTC.

Rilpivirine : On ignore si la RPV est excrétée dans le lait humain.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des échantillons de lait maternel prélevés chez cinq mères infectées par le VIH-1 montrent que le ténofovir est excrété dans le lait maternel à de faibles niveaux (des concentrations néonatales estimées de 128 à 266 fois inférieures à la CI_{50}). On ignore s'il existe d'autres risques associés à la prise de ténofovir, notamment le risque de développer une résistance virale au ténofovir, chez les nourrissons allaités par des mères traitées au TDF.

Étant donné le potentiel de transmission du VIH et le potentiel de réactions indésirables graves chez les nourrissons nourris au sein, **il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leur nourrisson pendant le traitement au COMPLERA.**

Pédiatrie (18 ans et moins) : L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Gériatrie (65 ans et plus) : Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur la FTC, la RPV ou le TDF était insuffisant pour déterminer si leur réaction au traitement est différente de celle des patients adultes de moins de 65 ans. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue de cas de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, d'affections concurrentes ou d'autres pharmacothérapies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux d'incidence des événements indésirables observés lors des essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux obtenus lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables obtenus lors d'essais cliniques aident à identifier les effets indésirables liés au médicament et à estimer les taux d'incidence.

Aperçu des effets indésirables du médicament

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral

L'évaluation de l'innocuité de la RPV à la 48^e semaine et à la 96^e semaine repose sur les données groupées de 686 patients lors des essais contrôlés TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE) de la phase III chez des patients adultes qui n'ont jamais suivi de traitement antirétroviral et prenant de la RPV (25 mg une fois par jour) en association avec d'autres antirétroviraux. La plupart (550) prenaient FTC+TDF comme traitement de base stable (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Au cours de l'analyse de la 96^e semaine, la durée médiane du traitement antirétroviral était de 104 semaines. La proportion de patients qui ont mis fin au traitement à la RPV en association avec la FTC et le TDF en raison de réactions indésirables au médicament (RIM) était de 2 %. La plupart des RIM survenaient durant les 48 premières semaines de traitement et aucun nouveau terme RIM n'a été détecté entre la 48^e et la 96^e semaine. Les réactions indésirables observées au cours de ces études correspondaient généralement à celles qui avaient été observées lors de précédentes études sur les composants individuels (Tableau 2).

En plus des événements rapportés ici, veuillez consulter les monographies des produits Edurant et TRUVADA.

Tableau 2. Sélection d'effets^a indésirables imputables au traitement (grades 2 à 4) signalés chez 1 % et plus des patients prenant de la RPV ou de l'EFV en association avec FTC/TDF lors des études C209 et C215 (96^e semaine)

	RPV + FTC/TDF N=550	EFV + FTC/TDF N=546
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	2 %	2 %
Nausées	2 %	3 %
Vomissements	1 %	2 %
Troubles généraux et troubles du site d'administration		

	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
	N=550	N=546
Fatigue	2 %	3 %
Troubles du système nerveux		
Étourdissements ^b	1 %	7 %
Céphalées	4 %	4 %
Somnolence	< 1 %	1 %
Troubles psychiatriques		
Rêves anormaux	2 %	5 %
Dépression	5 %	3 %
Insomnie	3 %	3 %
Troubles du sommeil	1 %	1 %
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés		
Éruption cutanée ^b	3 %	10 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	1 %	1 %

a Les fréquences des effets indésirables sont basées sur tous les effets indésirables de grades 2 à 4, imputables au traitement, indépendamment de la relation au médicament étudié.

b valeur p inférieure à 0,0001 basée sur le test exact de Fisher.

Réactions indésirables aux médicaments moins courantes dans les essais cliniques (< 1 %)

Troubles psychiatriques : humeur dépressive

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale

En plus des effets indésirables durant C209 et C215, les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques de la FTC ou de TDF ou de la RPV en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : les effets indésirables survenus chez au moins 3 à 5 % des patients recevant la FTC ou le TDF avec d'autres agents antirétroviraux lors des essais cliniques incluent : anorexie, anxiété, arthralgie, asthénie, augmentation de la toux, troubles dépressifs, dyspepsie, fièvre, vomissements, flatulences, myalgies, douleurs, douleurs abdominales, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, paresthésies, neuropathie périphérique (y compris la névrite périphérique et la neuropathie), pneumonie, rhinite, série d'éruptions cutanées (notamment éruption cutanée, prurit, éruption maculo-papuleuse, urticaire, éruption vésiculobulleuse, éruption cutanée pustulaire et réaction allergique), transpiration, et perte de poids. Une décoloration cutanée a été signalée avec une fréquence plus élevée parmi les patients traités à la FTC. La décoloration cutanée, qui se manifeste par

une hyperpigmentation des paumes ou de la plante des pieds, était généralement légère et asymptomatique et n'est pas pertinente sur le plan clinique. Le mécanisme est inconnu.

Pour de plus amples renseignements sur les effets de la FTC et du TDF sur la masse adipeuse des membres, veuillez consulter la monographie du produit TRUVADA.

Pour de plus amples renseignements sur les effets du TDF sur la densité minérale osseuse, veuillez consulter **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles locomoteurs** et consultez les monographies des produits VIREAD et TRUVADA.

Rilpivirine : Aucun effet indésirable survenu chez les patients recevant de la RPV avec d'autres agents antirétroviraux au cours des essais cliniques.

Cette liste n'est pas exhaustive. Pour plus de renseignements sur l'innocuité d'EMTRIVA, d'Edurant ou de VIREAD, consultez les monographies de ces produits.

Anomalies de laboratoires : Les anomalies constatées lors des études de laboratoire C209 et C215 étaient généralement cohérentes avec celles observées dans d'autres études sur les composants individuels (Tableau 3).

Tableau 3. Anomalies de laboratoires importantes (grades 3 et 4) rapportées chez les patients ayant reçu de la RPV ou de l'EFV en association avec FTC/TDF lors des études C209 et C215 (96^e semaine)

	Plage de toxicité de Division of AIDS (DAIDS)	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
		N=550	N=546
Créatinine	> 1,8 LSN ^a	0,2 %	0,2 %
Amylase pancréatique	> 2 LSN	4,2 %	4,9 %
Lipase	> 3 LSN	0,9 %	1,5 %
Diminution de l'hémoglobine	< 4,5 mmol/L	0,2 %	0,6 %
Diminution de la numération plaquettaire	< 49 999/mm ³	0,0 %	0,2 %
Diminution de la numération lymphocytaire	< 1 499/mm ³	0,2 %	0,2 %
TSA	> 5 LSN	2,6 %	3,6 %
GPT	> 5 LSN	1,6 %	3,5 %
Augmentation de la bilirubine	> 2,5 LSN	0,5 %	0,4 %
Cholestérol total (à jeun)	> 300 mg/dL	0,2 %	2,2 %
Cholestérol LDL (à jeun)	≥ 191 mg/dL	0,9 %	3,9 %
Triglycérides (à jeun)	≥ 751 mg/dL	0,5 %	2,6 %

a LSN = limite supérieure de la valeur normale.

Fonction surrénalienne

Dans l'analyse groupée des essais de phase III, à la 48^e semaine, la variation moyenne globale par rapport au cortisol basal initial a montré une diminution de 13,1 nmol/L dans le groupe traité à la RPV et une augmentation de 9,0 nmol/L dans le groupe témoin (EFV). À la 96^e semaine, la moyenne de changement des niveaux de cortisol initial montrait une diminution de 19,1 nmol/L dans le groupe traité à la RPV et une diminution de 0,6 nmol/L pour le groupe témoin. À la 48^e semaine et à la 96^e semaine, la moyenne des changements des niveaux de cortisol basal et stimulé par l'ACTH était inférieure dans le groupe traité à la RPV (+ 16,5±6,14 nmol/L et + 18,4±8,36 nmol/L, respectivement) que dans le groupe témoin (+ 58,1±6,66 nmol/L et + 54,1±7,24 nmol/L, respectivement). Les valeurs moyennes pour le cortisol basal et stimulé par l'ACTH à la 48^e semaine et à la 96^e semaine se situaient en dedans des normes. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucun événement indésirable grave, décès, ou interruption de traitement qui puisse être clairement attribué à une insuffisance surrénale. Les effets sur la fonction surrénalienne sont spécifiques à la RPV et ne dépendent pas du traitement de fond.

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : En plus des anomalies de laboratoire décrites pour les études C209 et C215 (Tableau 3), les élévations suivantes : glucose sérique (< 40 ou > 250 mg/dL), créatine kinase (M:> 990 U/L, F:> 845 U/L), sériques d'amylase (> 175 U/L), hématurie (> 75 RBC/HPF), phosphatase alcaline (> 550 U/L), neutrophiles (< 750/mm³), et glucose urinaire (≥ 3 +) sont survenues parmi 3 % des patients traités avec la FTC ou le TDF en plus d'autres agents antirétroviraux lors d'autres essais cliniques. Pour de l'information détaillée, veuillez consulter les monographies respectives.

Rilpivirine : Les changements par rapport au niveau total initial de cholestérol, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et des triglycérides sont présentés au Tableau 4. Par rapport aux taux initiaux, les variations moyennes étaient plus faibles dans le groupe de RPV que dans le groupe EFV. L'impact de ces résultats n'a pas été démontré.

Tableau 4. Les valeurs lipidiques signalées chez les patients recevant la RPV ou l'EFV en association avec FTC/TDF lors des études C209 et C215 à la 96^e semaine

	Données regroupées à partir des essais C209 et C215			
	RPV + FTC/TDF N=550		EFV + FTC/TDF N=546	
	Au moment de la sélection :	96 ^e semaine	Au moment de la sélection :	96 ^e semaine
	Moyenne (mg/dL)	Variation ^a moyenne (mg/dL)	Moyenne (mg/dL)	Variation ^a moyenne (mg/dL)
Cholestérol total (à jeun) ^b	162	1	161	27
Cholestérol-HDL (à jeun) ^b	41	4	40	11
Cholestérol-LDL (à jeun) ^b	97	-0,7	96	14
Triglycérides (à jeun) ^b	124	-14	132	8

a La variation par rapport aux valeurs initiales est la moyenne des changements de référence chez les patients pour les patients ayant à la fois les valeurs initiales et des valeurs équivalentes à la 96^e semaine.

b valeur-p < 0,0001, Wilcoxon test pour comparaison des traitements du changement par rapport au moment de la sélection.

Patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique

Aucun nouvel effet indésirable à COMPLERA n'a été identifié chez les patients stables présentant une suppression virologique qui sont passés à COMPLERA après un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir; cependant, la fréquence des effets indésirables a augmenté de 20 % (GS-US-264-0106) après le passage à COMPLERA.

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

Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C recevant de la RPV lors des études C209 et C215, l'incidence de l'élévation des enzymes hépatiques était plus élevée que chez les patients recevant la RPV qui n'étaient pas co-infectés. La même augmentation a également été constatée au sein du groupe EFV. L'exposition pharmacocinétique de la RPV des patients co-infectés était comparable à celle des patients sans co-infection.

Résultats de l'électrocardiogramme

Dans un essai clinique de phase II chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral, la RPV à des doses de 25 mg, 75 mg et 150 mg une fois par jour a été associée à une prolongation de l'intervalle QTc liée à la dose administrée. Une analyse groupée des données de deux essais cliniques de phase III pour des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral et qui ont reçu soit 25 mg de RPV une fois par jour ou un médicament témoin (EFV) a montré une augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale statistiquement significative de l'intervalle QTc, à la 48^e semaine et à la 96^e semaine. Au cours du traitement à la RPV 25 mg, le changement moyen par rapport à la valeur initiale dans le QTc a augmenté jusqu'à la 48^e semaine sans atteindre un plateau et il est resté stable entre la 48^e semaine et la 96^e semaine (11,4 ms [IC à 95 %, 10,1 et 12,8] et 12,4 ms [IC à 95 %, 11,0 et 13,7], respectivement). Ces essais ont exclu les patients ayant des facteurs de risque élevés de proarythmie. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, cardiovasculaires; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, médicaments prolongeant l'intervalle QT; MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets sur l'électrocardiogramme**).

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

En plus des rapports des effets indésirables provenant des essais cliniques, les éventuels effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de la prise de la FTC, du TDF, de la RPV ou de COMPLERA, suivant leur homologation. Du fait ces événements ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, les estimations de fréquence ne peuvent être établies. Ces événements ont été considérés comme d'éventuels effets indésirables en conséquence d'une combinaison de leur gravité, du nombre de cas signalés ou d'une relation causale potentielle d'avec le traitement.

Emtricitabine :

<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Pancréatite
<i>Troubles généraux et troubles du site d'administration :</i>	Pyrexie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Acidose lactique

Ténofovir DF :

<i>Troubles du système immunitaire :</i>	Réaction allergique (y compris œdème de Quincke)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin :</i>	Dyspnée
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Pancréatite, élévation de l' amylase, douleurs abdominales
<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles hépato-biliaires :</i>	Stéatose hépatique, hépatite, élévation des enzymes hépatiques (plus communément AST, ALT, GGT)
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :</i>	Éruption cutanée
<i>Troubles locomoteurs et des tissus conjonctifs :</i>	Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et contribuant rarement aux fractures), faiblesse musculaire, myopathie
<i>Troubles rénaux et des voies urinaires :</i>	Insuffisance rénale aiguë, diminution de la fonction rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale, néphrite interstitielle (y compris les cas aigus), diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, augmentation de la créatinine, protéinurie, polyurie
<i>Troubles généraux et troubles du site d'administration :</i>	Asthénie

Rilpivirine :

<i>Troubles rénaux et génito-urinaires :</i>	Syndrome néphrotique
--	----------------------

COMPLERA (FTC/RPV/TDF) :

<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Gain de poids
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :</i>	Réactions cutanées graves avec symptômes systémiques (notamment, des éruptions cutanées accompagnées de fièvre, des cloques, une conjonctivite, un œdème de Quincke, des résultats élevés aux tests de la fonction hépatique et/ou une éosinophilie).

Les effets indésirables suivants, énumérés dans les titres des classes de système organique ci-dessus, semblent parfois concomitants avec la tubulopathie proximale rénale : la rhabdomyolyse, l'ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et contribuant rarement aux fractures), l'hypokaliémie, la faiblesse musculaire, la myopathie et l'hypophosphatémie.

Dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients suivant un traitement concomitant par AINS, on a rapporté trois cas d'insuffisance rénale aiguë dont on ne peut exclure un lien avec le TDF. Ces événements sont survenus principalement chez des patients présentant un cas médical complexe et souffrant d'une affection sous-jacente qui complique l'interprétation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

COMPLERA est un régime complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1, par conséquent, COMPLERA ne devrait pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux à moins qu'une adaptation posologique ne soit nécessaire (p. ex, avec la rifabutine) (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Veuillez vous reporter à la monographie du produit des composants individuels. Les interactions médicamenteuses décrites dans le Tableau 5 et le Tableau 6 sont basées sur des études menées avec la FTC, la RPV ou le TDF utilisés comme agents individuels ou en association avec COMPLERA, ou sont des interactions médicamenteuses potentielles. Les tableaux comprennent des interactions potentiellement significatives, mais il se peut qu'ils ne comprennent pas toutes les interactions possibles.

Médicaments induisant ou inhibant les enzymes CYP3A

La rilpivirine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP) 3A, et les médicaments qui stimulent ou inhibent l'isoforme CYP3A peuvent par conséquent affecter la clairance de la RPV (voir **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). L'administration concomitante de la RPV et de médicaments qui induisent l'isoforme CYP3A peut entraîner des concentrations plasmatiques de RPV moins élevées et une baisse

de la réponse virologique et une éventuelle résistance à la RPV ou à la classe des INNTI d'antirétroviraux ce qui pourrait réduire l'effet thérapeutique de COMPLERA. L'administration concomitante de la RPV et de médicaments qui inhibent le CYP3A peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues de RPV.

Médicaments produisant une augmentation du pH gastrique

L'administration concomitante de RPV et de médicaments qui augmentent le pH gastrique peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites de RPV et la perte de réponse virologique et une éventuelle résistance à la RPV ou à la classe des INNTI d'antirétroviraux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**, Tableau 6).

Médicaments affectant la fonction rénale

Comme la FTC et le ténofovir sont essentiellement éliminés par les reins, l'administration concomitante de COMPLERA avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou qui font concurrence à la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations sériques de la FTC, du ténofovir, ou d'autres médicaments éliminés par voie rénale. Quelques exemples incluent, mais ne sont pas limités à, l'acyclovir, l'adéfovir dipivoxil, le cidofovir, le ganciclovir, le valacyclovir et le valganciclovir.

Médicaments prolongeant l'intervalle QT

Il y a peu d'information disponible sur le potentiel d'une interaction pharmacodynamique entre la RPV et les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme. Au cours d'une étude chez des patients en bonne santé, il a été démontré que la RPV (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) peut allonger l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme (voir **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets sur l'électrocardiogramme**).

La rilpivirine est un substrat pour le CYP3A4. Les concentrations plasmiqes de la RPV peuvent être augmentées par les inhibiteurs de CYP3A4. Les médicaments qui inhibent le CYP3A4 comprennent, mais ne sont pas limités à, des agents antifongiques azolés (p. ex., le kétoconazole, le fluconazole, le voriconazole), la clarithromycine, l'érythromycine, et la télithromycine. Des précautions doivent être observées si ces médicaments doivent être utilisés en concomitance avec COMPLERA.

Il faut faire preuve de prudence lors de la prise de COMPLERA avec des médicaments qui peuvent perturber les niveaux d'électrolytes, y compris, mais sans s'y limiter, les suivants : diurétiques de l'anse, thiazidiques et diurétiques connexes; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticoïdes à fortes doses.

COMPLERA doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en concomitance avec un médicament avec un risque connu de torsades de pointes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, cardiovasculaires**).

Médicaments qui ne devraient pas être coadministrés avec COMPLERA et établis et autres interactions médicamenteuses potentiellement graves

L'information importante sur l'interaction médicamenteuse pour COMPLERA est résumée au Tableau 5 et au Tableau 6. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées avec la FTC, la RPV ou le TDF utilisés comme agents individuels ou en association avec COMPLERA, ou sont des interactions médicamenteuses potentielles (pour les données pharmacocinétiques, voir Tableau 7 et Tableau 8). Les tableaux comprennent des interactions potentiellement graves, mais cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 5. Médicaments qui ne devraient pas être coadministrés avec COMPLERA

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Anticonvulsivants : carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↓rilpivirine	COMPLERA est contre-indiqué avec ces anticonvulsivants, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de COMPLERA et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et autres INNTI.
Antimycobactériens : rifampicine ^{c,d} rifapentine	↓rilpivirine	COMPLERA est contre-indiqué avec la rifampicine ou la rifapentine car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de COMPLERA et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et aux autres INNTI.
Glucocorticoïdes : dexaméthasone (systémique)	↓rilpivirine	COMPLERA est contre-indiqué avec la dexaméthasone systémique, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques de la RPV (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de COMPLERA et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et aux autres INNTI. Des solutions de substitution devraient être envisagées, notamment dans le cas d'utilisation à long terme.
Inhibiteurs de la pompe à protons oméprazole ^{c,d} lansoprazole rabéprazole pantoprazole ésoméprazole	↓rilpivirine ↓oméprazole	COMPLERA est contre-indiqué avec des inhibiteurs de la pompe à protons, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (augmentation du pH gastrique). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de COMPLERA et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et aux autres INNTI.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Produits à base d'herbes médicinales : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓rilpivirine	COMPLERA est contre-indiqué avec des produits contenant du millepertuis, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de COMPLERA et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et aux autres INNTI.

a Ce tableau n'est pas exhaustif.

b ↑= augmentation, ↓ = diminution

c L'interaction a été évaluée dans une étude clinique. Toutes les autres interactions médicament-médicament indiquées sont estimées.

d Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose plus élevée que la dose recommandée de RPV afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré conjointement. La recommandation de dosage est applicable à la dose recommandée de 25 mg de RPV une fois par jour.

Tableau 6. Les interactions médicamenteuses établies et les autres potentiellement graves : Modifier la dose ou le traitement peut être recommandé sur la base des études d'interactions médicamenteuses ou de l'interaction prévue

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Agents antifongiques azolés : kétocoazole ^{c, d} fluconazole voriconazole itraconazole posaconazole	↑rilpivirine ↓kétocoazole	L'utilisation concomitante de COMPLERA avec des agents antifongiques azolés peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de la RPV (inhibition des enzymes CYP3A). Une étude d'interaction entre la RPV (150 mg q.d.) et le kétocoazole (400 mg q.d.) a démontré que le kétocoazole a augmenté l'exposition moyenne de la RPV de 1,49 fois. L'utilisation concomitante de COMPLERA avec d'autres antifongiques azolés devrait entraîner une élévation de l'exposition moyenne (ASC) de la RPV (voir médicaments prolongeant l'intervalle QT). Il faut être prudent lorsque ces médicaments sont coadministrés avec COMPLERA. Un suivi clinique des infections perthérapeutiques est recommandé lorsque des antifongiques azolés sont coadministrés avec COMPLERA.
Agents antiviraux contre l'hépatite C : lédipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprèvir	↑ ténofovir ^c	Les effets indésirables associés au TDF devraient être surveillés chez les patients qui reçoivent COMPLERA avec HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir), EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) ou VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) HARVONI, EPCLUSA et VOSEVI n'ont eu aucun effet sur l'exposition à la FTC.

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Antibiotiques macrolides : clarithromycine érythromycine troléandomycine	↑rilpivirine	L'utilisation concomitante de COMPLERA avec la clarithromycine, l'érythromycine et la troléandomycine peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de la RPV (inhibition des enzymes CYP3A). Lorsque c'est possible, des alternatives telles que l'azithromycine devraient être envisagées.
H₂-Antagonistes des récepteurs : famotidine ^{c,d} cimétidine nizatidine ranitidine	↔rilpivirine (famotidine prise 12 heures avant rilpivirine) ↓rilpivirine (famotidine prise 2 heures avant rilpivirine) ↔rilpivirine (famotidine prise 4 heures après rilpivirine)	La combinaison de COMPLERA et H ₂ antagonistes des récepteurs doivent être utilisés avec prudence, car l'administration concomitante peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (augmentation du pH gastrique). H ₂ -les antagonistes des récepteurs doivent être administrés seulement 12 heures au moins avant COMPLERA ou au moins 4 heures après COMPLERA.
Antiacides : antiacides (p. ex., l'aluminium, l'hydroxyde de magnésium, ou le carbonate de calcium)	↓rilpivirine	La combinaison de COMPLERA et des antiacides doit être utilisée avec prudence, car l'administration concomitante peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (augmentation du pH gastrique). Les antiacides doivent être administrés soit au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après COMPLERA.
Antimycobactériens : rifabutine ^c	↓rilpivirine	L'emploi concomitant de COMPLERA avec la rifabutine risque de provoquer des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de la RPV (induction des enzymes du CYP3A), conduisant à une perte d'effet thérapeutique pour COMPLERA. Lors d'une administration concomitante de COMPLERA avec la rifabutine, on recommande l'ajout d'un comprimé supplémentaire de 25 mg de RPV (Edurant) par jour à prendre avec COMPLERA, pour toute la durée de la coadministration de rifabutine.
Analgésiques narcotiques : méthadone ^c	↓R (-) méthadone ↓S (+) méthadone	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire au début de la coadministration de méthadone et de COMPLERA. Cependant, la surveillance clinique est recommandée, car il se peut que le traitement d'entretien à la méthadone doive être ajusté pour certains patients.

a Ce tableau n'est pas exhaustif.

b ↑= augmentation, ↓ = diminution, ↔ = sans effet

c L'interaction a été évaluée dans une étude clinique. Toutes les autres interactions médicament-médicament indiquées sont estimées.

d Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose plus élevée que la dose recommandée de RPV afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré conjointement. La recommandation de dosage est applicable à la dose recommandée de 25 mg de RPV une fois par jour.

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil :

Les études d'interaction médicament-médicament *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le potentiel d'interactions médiées pour CYP450 impliquant la FTC et le ténofovir avec d'autres produits médicinaux est faible.

Aucune interaction médicament-médicament résultant de la compétition pour l'excrétion rénale n'a été observée.

Rilpivirine :

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre la RPV et l'acétaminophène, l'atorvastatine, la didanosine, la digoxine, l'éthinylœstradiol, l'association lédipasvir/sofosbuvir, la metformine, la noréthindrone, le sildénafil, le siméprévir, le sofosbuvir, l'association sofosbuvir/velpatasvir ou l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.

Effets de la coadministration d'autres médicaments sur l'ASC, C_{max} , et C_{min} les valeurs de RPV sont résumées dans le Tableau 7. Effets de la coadministration de la RPV sur l'ASC, C_{max} , et C_{min} les valeurs de rilpivirine sont résumées dans le Tableau 8. Pour de plus amples renseignements concernant les recommandations cliniques, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.**

Tableau 7. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques de la RPV en présence du médicament coadministré

Médicament coadministré	Dose de médicament coadministré	Dose de RPV	N ^a	Variation moyenne % des paramètres ^b pharmacocinétiques de RPV (90 % CI)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Famotidine	40 mg en dose unique pris 12 heures avant RPV	150 mg dose ^c unique	24	↔	↔	ND
	40 mg en dose unique pris 2 heures avant RPV	150 mg dose ^c unique	23	↓ 85 (↓ 88 à ↓ 81)	↓ 76 (↓ 80 à ↓ 72)	ND
	40 mg en dose unique pris 4 heures après RPV	150 mg dose ^c unique	24	↔	↔	ND
Kétoconazole	400 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^c	15	↑ 30 (↑ 13 à ↑ 48)	↑ 49 (↑ 31 à ↑ 70)	↑ 76 (↑ 57 à ↑ 97)
Lédipasvir/sofosbuvir	90 mg/400 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	14	↓ 3 (↓ 12 à ↑ 7)	↑ 2 (↓ 6 à ↑ 11)	↑ 12 (↑ 3 à ↑ 21)
Sofosbuvir/velpatasvir	400 mg/100 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	24	↓ 7 (↓ 12 à ↓ 2)	↓ 5 (↓ 10 à 0)	↓ 4 (↓ 10 à ↑ 3)
Méthadone	60 à 100 mg une fois par jour en dose individuelle	25 mg une fois par jour	12	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Oméprazole	20 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^c	16	↓ 40 (↓ 52 à ↓ 27)	↓ 40 (↓ 49 à ↓ 29)	↓ 33 (↓ 42 à ↓ 22)
Rifabutine	300 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour ^c	18	↓ 31 (↓ 38 à ↓ 24)	↓ 42 (↓ 48 à ↓ 35)	48 (↓ 54 à ↓ 41)
	300 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour ^c	18	↑ 43 (↑ 30 to ↑ 56) ^e	↑ 16 (↑ 6 à ↑ 26) ^e	↓ 7 (↓ 15 à ↑ 1) ^e
Rifampicine	600 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^c	16	↓ 69 (↓ 73 à ↓ 64)	↓ 80 (↓ 82 à ↓ 77)	↓ 89 (↓ 90 à ↓ 87)
Siméprevir	25 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour	23	↑ 4 (↓ 5 à ↑ 13)	↑ 12 (↑ 5 à ↑ 19)	↑ 25 (↑ 16 à ↑ 35)
Sofosbuvir	400 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	17	↑ 5 (↓ 3 à ↑ 15)	↑ 6 (↑ 2 à ↑ 9)	↓ 1 (↓ 6 à ↑ 4)
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir	400 mg/100 mg/100 mg + voxilaprèvir ^f 100 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour ^g	30	↓ 21 (↓ 26 à ↓ 16)	↓ 20 (↓ 24 à ↓ 15)	↓ 18 (↓ 23 à ↓ 13)

ND = non disponible

a N = Nombre maximum de patients pour C_{max}, ASC ou C_{min}

b Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Sans Effet = ↔

- c Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose plus élevée que la dose recommandée pour Edurant (25 mg une fois par jour) évaluant l'effet maximal sur le médicament administré conjointement.
 d Comparaison basée sur des contrôles historiques.
 e Comparativement à la RPV 25 mg une fois par jour prise seule..
 f Étude menée avec 100 mg de voxilaprèvir additionnels pour obtenir des expositions au voxilaprèvir espérées chez les patients infectés par le VHC.
 g Étude menée sur ODEFSEY (combinaison à dose fixe de FTC/RPV/TAF).

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré en présence de la RPV

Médicament coadministré	Dose de médicament coadministré	Dose de RPV	N ^a	Variation moyenne % des paramètres ^b pharmacocinétiques du médicament coadministré (90 % CI)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Digoxine	0,5 mg en dose unique	25 mg une fois par jour	22	↑ 6 (↓ 3 à ↑ 17)	↓ 2 (↓ 7 à ↑ 4) ^c	ND
Kétoconazole	400 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^d	14	↓ 15 (↓ 20 à ↓ 10)	↓ 24 (↓ 30 à ↓ 18)	↓ 66 (↓ 75 à ↓ 54)
Lédipasvir	90 mg/400 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	15	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 7)	↑ 8 (↑ 2 à ↑ 15)	↑ 16 (↑ 8 à ↑ 25)
Sofosbuvir				↑ 5 (↓ 7 à ↑ 20)	↑ 10 (↑ 1 à ↑ 21)	ND
GS-331007 ^e				↑ 6 (↑ 1 à ↑ 11)	↑ 15 (↑ 11 à ↑ 19)	↑ 18 (↑ 13 à ↑ 24)
Sofosbuvir	400 mg/100 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	24	↑ 9 (↓ 5 à ↑ 25)	↑ 16 (↑ 9 à ↑ 24)	ND
GS-331007 ^e				↓ 4 (↓ 10 à ↑ 1)	↑ 4 (0 à ↑ 7)	↑ 12 (↑ 7 à ↑ 17)
Velpatasvir				↓ 4 (↓ 15 à ↑ 10)	↓ 1 (↓ 12 à ↑ 11)	↑ 2 (↓ 9 à ↑ 15)
R(-) méthadone	60 -100 mg une fois par jour en dose individuelle	25 mg une fois par jour	13	↓ 14 (↓ 22 à ↓ 5)	↓ 16 (↓ 26 à ↓ 5)	↓ 22 (↓ 33 à ↓ 9)
S(+) méthadone			13	↓ 13 (↓ 22 à ↓ 3)	↓ 16 (↓ 26 à ↓ 4)	↓ 21 (↓ 33 à ↓ 8)
Metformine	850 mg en une seule dose	25 mg une fois par jour	20	↑ 2 (↓ 5 to ↑ 10)	↓ 3 (↓ 10 to ↑ 6)	ND
Oméprazole	20 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^d	15	↓ 14 (↓ 32 à ↑ 9)	↓ 14 (↓ 24 à ↓ 3)	ND
Rifabutine	300 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^d	17	↔	↔	↔
25-O-désacétyl-rifabutine			17	↔	↔	↔

Médicament coadministré	Dose de médicament coadministré	Dose de RPV	N ^a	Variation moyenne % des paramètres ^b pharmacocinétiques du médicament coadministré (90 % CI)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Rifampicine	600 mg une fois par jour	150 mg une fois par jour ^d	16	↔	↔	ND
25-désacétyl-rifampicine			16	↔	↔	ND
Sofosbuvir	400 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	17	↑ 21 (↓ 10 à ↑ 62)	↑ 9 (↓ 6 à ↑ 27)	ND
Sofosbuvir	400 mg/ 100 mg/100 mg + voxilaprèvir ^f 100 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour ^g	30	↓ 5 (↓ 14 à ↑ 5)	↑ 1 (↓ 3 à ↑ 6)	ND
GS-331007				↑ 2 (↓ 2 à ↑ 6)	↑ 4 (↑ 1 à ↑ 6)	ND
Velpatasvir				↑ 5 (↓ 4 à ↑ 16)	↑ 1 (↓ 6 à ↑ 7)	↑ 1 (↓ 5 à ↑ 9)
Voxilaprèvir				↓ 4 (↓ 16 à ↑ 11)	↓ 6 (↓ 16 à ↑ 5)	↑ 2 (↓ 8 à ↑ 12)

ND = non disponible

a N = Nombre maximum de patients pour C_{max}, ASC ou C_{min}

b Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Sans Effet = ↔

c ASC_(0-dernier)

d Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose plus élevée que la dose recommandée pour Edurant (25 mg une fois par jour) évaluant l'effet maximal sur le médicament coadministré.

e Le métabolite nucléosidique circulant prédominant du sofosbuvir.

f Étude menée avec 100 mg de voxilaprèvir additionnels pour obtenir des expositions au voxilaprèvir espérées chez les patients infectés par le VHC.

g Étude menée sur ODEFSEY (combinaison à dose fixe de FTC/RPV/TAF).

Interactions médicament-aliment

Effet des aliments sur l'absorption orale

Il faut prendre COMPLERA avec des aliments.

En ce qui concerne l'administration à jeun, le fait de donner COMPLERA à des adultes en bonne santé avec un repas léger (390 Kcal, 12 g de matières grasses) a entraîné une exposition accrue à la RPV et au ténofovir. La C_{max} et l'ASC de la RPV ont augmenté de 34 % et de 9 % avec un repas léger, alors qu'elles ont monté respectivement de 26 % et de 16 % avec un repas normal. La C_{max} et l'ASC du ténofovir ont augmenté de 12 % et de 28 % avec un repas léger, alors qu'elles ont monté respectivement de 32 % et de 38 % avec un repas normal. Les aliments ne modifient pas les expositions à l'emtricitabine.

Les effets d'une boisson nutritive riche en protéines sur l'exposition à COMPLERA n'ont pas été étudiés. Lorsqu'Edurant a été pris en tant qu'unique agent, avec seulement une boisson nutritive riche en protéines, les expositions étaient 50 % plus faibles que lorsqu'il a été pris avec des aliments. **Ces baisses de la concentration plasmatique de la RPV peuvent conduire à une perte de réponse virologique et à une éventuelle résistance à Edurant et à la catégorie des INNTI des antirétroviraux.**

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

COMPLERA est contre-indiqué avec des produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), car l'administration concomitante pourrait entraîner des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la RPV (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de COMPLERA (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 5**).

Interactions médicament-essai en laboratoire

Les interactions de COMPLERA avec des essais en laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et adaptation posologique

La dose recommandée de COMPLERA est d'un comprimé une fois par jour **à prendre avec des aliments pour garantir une absorption optimale** (voir **MODE d'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique**).

Lorsqu'il faut procéder à une modification de la posologie, il convient d'employer des préparations séparées de RPV, de FTC et de TDF (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Coadministration de la rifabutine : lors d'une administration concomitante de COMPLERA avec la rifabutine, on recommande l'ajout d'un comprimé supplémentaire de 25 mg de RPV (Edurant) par jour à prendre avec COMPLERA, pour toute la durée de la coadministration de rifabutine, (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Adaptation de la dose en cas de troubles rénaux

Du fait que COMPLERA est une combinaison à dose fixe, il ne devrait pas être prescrit aux patients nécessitant une réduction de la posologie comme ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Omission de dose

Si le patient omet de prendre une dose de COMPLERA dans les 12 heures du temps où elle est généralement prise, le patient doit prendre COMPLERA avec des aliments dans les plus brefs délais, puis prendre la prochaine dose de COMPLERA à l'heure habituelle.

Si un patient omet de prendre une dose de COMPLERA au-delà de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais reprendre le rythme habituel.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, veuillez contacter le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de vérifier s'il y a eu toxicité. Le traitement d'un surdosage de COMPLERA comporte des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et de l'ECG (intervalle QT) ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. Il est possible d'administrer du charbon activé pour faciliter l'élimination de la substance active non absorbée.

Emtricitabine :

Il n'existe qu'une expérience clinique limitée pour des doses supérieures aux doses thérapeutiques de l'EMTRIVA. Dans le cas d'une étude de pharmacologie clinique des doses individuelles de 1 200 mg de FTC ont été administrées à 11 patients. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus.

Un traitement d'hémodialyse élimine environ 30 % de la dose de FTC sur une période de dialyse de 3 heures commençant à moins de 90 minutes de la prise de la dose de FTC (débit sanguin de 400 mL/min et un débit dialysat de 600 mL/min), toutefois, un seul traitement n'affecte pas significativement la FTC C_{max} ou de l'ASC. On ignore si la FTC peut être éliminée par dialyse péritonéale.

Rilpivirine :

Il n'y a pas d'antidote spécifique dans le cas d'un surdosage de RPV. L'expérience humaine de surdosage avec Edurant est limitée. Comme la RPV se fixe aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse permette une élimination significative de la RPV.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Il n'existe qu'une expérience clinique limitée pour des doses supérieures à la dose thérapeutique de 300 mg de VIREAD. Dans le cas d'une étude, 600 mg de TDF ont été administrés par voie orale à 8 patients pendant 28 jours. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus.

Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. Après une dose unique de 300 mg de VIREAD, une séance d'hémodialyse de quatre heures élimine environ 10 % de la dose de ténofovir administrée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

COMPLERA est une combinaison à dose fixe de médicaments antirétroviraux : la FTC, la RPV et le TDF.

Emtricitabine :

L'emtricitabine, un analogue nucléosidique de synthèse de la cytidine, est phosphorylé par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la RT du VIH-1 en faisant concurrence avec le substrat naturel désoxycytidine-5'-triphosphate et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant; ce qui se traduit par une terminaison de chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des polymérases de l'ADN des mammifères α , β , ϵ , et de la polymérase mitochondriale de l'ADN γ .

Rilpivirine :

La rilpivirine est un diarylpyrimidine INNTI du VIH-1. L'activité de la rilpivirine est médiée par l'inhibition non compétitive du VIH-1 RT. La rilpivirine n'inhibe pas les polymérases cellulaires α , β , et la polymérase mitochondriale de l'ADN humain γ .

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue nucléosidique acyclique diester phosphonate de l'adénosine monophosphate. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe l'activité du VIH-1 RT en entrant en compétition avec le substrat naturel désoxyadénosine-5'-triphosphate et, après incorporation dans l'ADN, par une terminaison de la chaîne d'ADN. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des polymérases de l'ADN des mammifères α , β , γ , et de la polymérase mitochondriale de l'ADN.

Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

L'effet de la RPV sur l'intervalle QTc de l'ECG a été évalué dans deux études de phase I chez des volontaires adultes en bonne santé. La rilpivirine à la dose thérapeutique recommandée de 25 mg q.d. a été examinée dans une étude croisée à trois voies à double insu et à double placebo avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo et un agent actif chez des volontaires adultes en bonne santé (N= 60, 35M/25F), avec 13 enregistrements ECG pendant 24 heures le jour 11 du traitement (état stable). La rilpivirine à la dose de 25 mg q.d. n'était pas associée à un effet statistiquement significatif ou cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. La rilpivirine à des doses de 75 mg q.d. et de 300 mg q.d. a été étudiée dans une étude croisée à trois voies à double insu et à double placebo avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo et un agent actif chez des adultes volontaires en bonne santé (N=40, 22F/19M), avec 13 enregistrements ECG pendant 24 heures le jour 1 et le jour 11 du traitement. Au jour 11 du traitement (état stable), la prolongation de la moyenne maximale de l'intervalle QTc (corrige par rapport aux valeurs de base et en fonction du placebo) était de 10,7 (IC 90 % 6,1, 15,3) ms pour le groupe dont le traitement était de 75 mg q.d. et de 23,3 (IC 90 % 18,0; 28,7) ms 4 h 30 après l'administration pour le groupe dont le traitement était de 300 mg q.d.

Pour les effets de l'intervalle QTc dans le cadre d'un traitement à long terme au sein de la population cible de patients voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats de l'électrocardiogramme**. Voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions cardiovasculaires et médicamenteuses, prolongeant l'intervalle QT**.

Activité antivirale *in vitro* : Voir aussi **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : section VIROLOGIE**.

Pharmacocinétique

COMPLERA :

La biodisponibilité d'un comprimé COMPLERA était comparable à une capsule EMTRIVA (200 mg) plus un comprimé Edurant (25 mg) plus un comprimé de VIREAD (300 mg) après administration unique à des patients en bonne santé ayant mangé (N=34) (voir **ESSAIS CLINIQUES**), mais elle n'était pas comparable lorsqu'il était administré à jeun (N=15).

Voir également **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, section **Interactions médicament-aliment**.

Emtricitabine :

Après administration orale, la FTC est rapidement absorbée avec des concentrations maximales dans le plasma étant observées 1 heure et 2 heures après la prise de la dose. L'exposition systémique d'emtricitabine (ASC) n'a pas été affectée tandis que C_{max} a

diminué de 29 % et T_{max} a été retardé de 90 minutes lorsque EMTRIVA a été administré avec de la nourriture (un repas riche en lipides d'environ 1 000 kcal). La liaison *in vitro* de la FTC aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 4 % et est indépendante de la concentration sur la gamme de 0,02–200 µg/mL. Après l'administration de FTC radiomarquée, environ 86 % sont retrouvés dans les urines et 13 % sont récupérés sous forme de métabolites. Les métabolites de la FTC comprennent des 3'-sulfoxyde diastéréomères et leur acide glucuronique conjugué. L'emtricitabine est éliminée par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active. Après une dose orale unique, la demi-vie plasmatique de la FTC est d'environ 10 heures.

Rilpivirine :

Les propriétés pharmacocinétiques de la RPV ont été évaluées chez des patients adultes en bonne santé et chez des patients adultes infectés du VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral à la 96^e semaine. L'exposition à la RPV a été généralement plus faible chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les patients en bonne santé. Après administration orale, la C_{max} de RPV est atteinte dans les 4 à 5 heures. Les moyennes des valeurs C_{0h} et de l'ASC_{24h} chez les patients infectés au VIH-1 ont été $0,079 \pm 0,035$ µg/mL et de $2,24 \pm 0,85$ µg•h/mL, respectivement. Chez un certain nombre de patients en bonne santé, des pics d'absorption multiples ou une augmentation de l'absorption, entre 12 et 24 heures après la prise de la dose sont observés. Le mécanisme sous-jacent de ces observations est inconnu. La biodisponibilité absolue d'Edurant est inconnue. L'exposition à la RPV en tant qu'agent unique était d'environ 40 % plus faible dans le cas où elle a été prise dans un état de jeûne que dans le cas d'un repas calorique normal (533 kcal) ou d'un repas riche en matières grasses et en calories (928 kcal). Lorsque la RPV a été prise avec seulement une boisson nutritive riche en protéines, les expositions étaient 50 % plus faibles que lorsqu'elle a été prise au cours d'un repas.

La rilpivirine est liée aux protéines plasmatiques à environ 99,7 % *in vitro* et principalement à l'albumine. Les expériences *in vitro* indiquent que la RPV subit principalement un métabolisme oxydatif par le système cytochrome P450 (CYP) 3A. La demi-vie d'élimination terminale de la RPV est d'environ 45 heures. Après l'administration d'une dose orale unique de ¹⁴C-RPV, en moyenne 85 % et 6,1 % de la radioactivité ont pu être récupérés dans les selles et l'urine, respectivement. Dans les selles, la RPV inchangée représentait en moyenne 25 % de la dose administrée. Dans l'urine, seules des traces de RPV inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées.

Fumarate de ténofovir disoproxil : À la suite de l'administration orale de VIREAD, les concentrations maximales sériques de ténofovir sont atteintes en $1,0 \pm 0,4$ heure et C_{max} et les valeurs de l'ASC sont 296 (90 ng/mL) et $2\,287 \pm 685$ ng•hr/mL, respectivement. L'administration de TDF après un repas riche en graisses (~ 700 à 1 000 kcal contenant 40-50 % de matières grasses) augmente la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC_{0-∞} du ténofovir d'environ 40 % et avec une augmentation de C_{max} d'environ 14 %. Les aliments retardent le moment de ténofovir C_{max} d'environ 1 heure. C_{max} et l'ASC du ténofovir sont 326 ± 119 ng/mL et 3324 ± 1370 ng•hr/mL après l'absorption de multiples doses de TDF de 300 mg une fois par jour à l'état nourri, quand le contenu du repas n'était pas

contrôlé. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est < 0,7 % et elle est indépendante de la concentration sur la gamme de 0,01–25 µg/mL. Environ 70 à 80 % de la dose intraveineuse de ténofovir est récupérée sous forme inchangée dans les urines. Le ténofovir est éliminé par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active. Après une dose orale unique de TDF, l'élimination terminale de la demi-vie du ténofovir est environ 17 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'emtricitabine a été étudiée chez des patients pédiatriques de 3 mois à 17 ans. Le fumarate de ténofovir disoproxil a été étudié chez des patients adolescents (de 12 à moins de 18 ans). COMPLERA n'est pas recommandé dans le cadre d'une administration pédiatrique.

Gériatrie : La pharmacocinétique de la FTC et du ténofovir n'a pas été complètement évaluée chez les personnes âgées (65 ans et plus). Les essais cliniques de la RPV ne comptaient pas assez de patients âgés de 65 et plus afin de déterminer si ces personnes ont une réaction différente par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans. COMPLERA doit être utilisé avec prudence pour ce groupe de la population.

Race :

Emtricitabine : Aucune différence pharmacocinétique liée à la race n'a été identifiée après l'administration de FTC.

Rilpivirine : L'analyse de la population sur la pharmacocinétique de la RPV parmi des patients infectés du VIH-1 a indiqué que la race n'a eu aucune incidence cliniquement significative sur l'exposition à la RPV.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Il y avait un nombre insuffisant de groupes raciaux et ethniques autres que caucasien pour déterminer adéquatement des différences pharmacocinétiques éventuelles entre ces populations suite à l'administration de VIREAD.

Sexe : Aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique n'a été observée entre les hommes et les femmes pour la FTC, la RPV et le TDF.

Insuffisance rénale:

Emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil : La pharmacocinétique de la FTC et du ténofovir est modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, Néphrotoxicité**). Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min, C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ de la FTC et du ténofovir ont été augmentés. Du fait que COMPLERA est une combinaison à dose fixe, il ne devrait pas être prescrit aux patients nécessitant un ajustement de dosage tels que ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

Rilpivirine : La pharmacocinétique de la RPV n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. L'élimination rénale de la RPV est négligeable. Par conséquent, l'impact de l'insuffisance rénale sur l'élimination de la RPV devrait être minime.

Insuffisance hépatique :

Emtricitabine : La pharmacocinétique de la FTC n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, cependant il n'a pas été démontré que FTC soit métabolisée de manière significative par les enzymes du foie, par conséquent l'impact de l'insuffisance hépatique doit être limitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Rilpivirine : La rilpivirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Dans une étude comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (stade A de Child-Pugh) à 8 témoins appariés et comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade B de Child-Pugh) à 8 témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de RPV a été supérieure de 47 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 5 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. La rilpivirine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (stade C de Child-Pugh).

Fumarate de ténofovir disoproxil : La pharmacocinétique du ténofovir après une seule dose de 300 mg de VIREAD a été étudiée chez les patients n'étant pas infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Il n'y avait aucune modification importante de la pharmacocinétique du ténofovir chez les patients présentant une insuffisance hépatique par rapport aux patients en bonne santé.

Co-infection par le virus de 'hépatite B ou de l'hépatite C : La pharmacocinétique de la FTC et du TDF n'a pas été entièrement évaluée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. L'analyse pharmacocinétique de la population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B ou C n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à la RPV.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à 15-30 °C (59-86 °F).

- Garder le contenant hermétiquement fermé
- Ne délivrer que dans le contenant d'origine
- Ne pas utiliser si le sceau du flacon est brisé ou manquant.

CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

COMPLERA est offert en comprimés. Chaque comprimé contient 200 mg de FTC, 25 mg de RPV (soit 27,5 mg de chlorhydrate de RPV) et 300 mg de TDF (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil) en tant qu'ingrédients actifs.

Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : amidon pré-gélatinisé, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, povidone et polysorbate 20. Les comprimés sont enrobés de polyéthylène glycol, de l'hypermellose, de lactose monohydraté, de triacétine, de dioxyde de titane, d'oxyde de fer rouge, de carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, de jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium.

Les comprimés sont en forme de gélule et recouverts d'une pellicule rose-pourpre portant la marque « GSI » d'un côté et lisses de l'autre. Chaque flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) contient 30 comprimés, un déshydratant de gel de silice, de la fibre de polyester et est muni d'une fermeture de sécurité à l'épreuve des enfants et est recouvert d'une doublure en aluminium.

PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

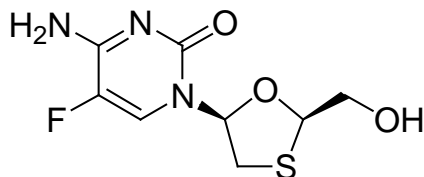
COMPLERA est un comprimé combiné à dose fixe contenant de la FTC, de la RPV et du TDF. EMTRIVA est la marque de fabrique de la FTC, un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine. Edurant est la marque de fabrique de la RPV, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. VIREAD est la marque de fabrique pour le TDF, qui est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléoside acyclique phosphonate (nucléotide) de l'adénosine 5' monophosphate. VIREAD et EMTRIVA sont les composants de TRUVADA.

Les comprimés COMPLERA sont conçus pour être administrés par voie orale. Chaque comprimé contient 200 mg de FTC, 25 mg de RPV (soit 27,5 mg de chlorhydrate de RPV) et 300 mg de TDF (équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil) en tant qu'ingrédients actifs. Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : amidon pré-gélatinisé, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, povidone et polysorbate 20. Les comprimés sont enrobés de polyéthylène glycol, d'hypromellose, de lactose monohydraté, de triacétine, de dioxyde de titane, d'oxyde de fer rouge, de carmin d'indigo n° 2 sur substrat d'aluminium, de jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium.

Emtricitabine :

Substance pharmaceutique

Nom commun :	emtricitabine (DCI)
Nom chimique :	5-fluoro-1-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine (UICPA)
Formule empirique :	C ₈ H ₁₀ FN ₃ O ₃ S
Poids moléculaire :	247,24
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description : L'emtricitabine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : La solubilité est d'environ 112 mg/mL dans de l'eau à 25 °C.

Constante de dissociation : La constante de dissociation (pKa) est de 2,65.

Coefficient de partage : Le coefficient de partage (log P) est de -0,43.

Rilpivirine :

Substance pharmaceutique

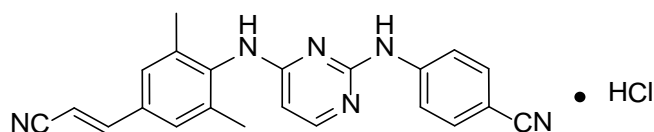
Nom commun : chlorhydrate rilpivirine (DCI)

Nom chimique : 4-[[4-[[4-[(E)-2-cyanoéthényl]-2,6-diméthylphényl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]monochlorhydrate benzonitrile (UICPA)

Formule empirique : C₂₂H₁₈N₆•HCl

Poids moléculaire : 402,88

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate rilpivirine est une poudre blanche à presque blanche.

Solubilité : Le chlorhydrate de rilpivirine est pratiquement insoluble dans de l'eau sur une large gamme de pH. La solubilité est d'environ 0,01 mg/mL dans de l'eau à 25 °C.

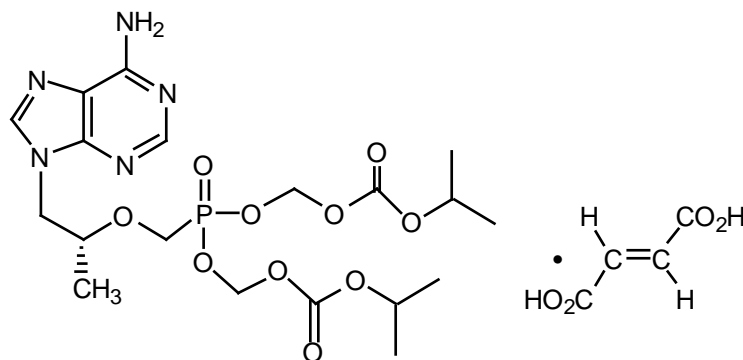
Constante de dissociation : Le pKa est de 5,6 (fraction pyrimidine).

Coefficient de partage : Le coefficient de partage (log P) est 4,86.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Substance pharmaceutique

- Nom commun :** Fumarate de ténofovir disoproxil (DCI)
- Nom chimique :** 9-[(R)-2-[[bis[[[isopropoxycarbonyloxy]méthoxy]phosphinyl]-méthoxy]propyl]adénine fumarate (1:1) (UICPA)
- Formule empirique :** C₁₉H₃₀N₅O₁₀P • C₄H₄O₄
- Poids moléculaire :** 635,52
- Formule développée :**



Propriétés physicochimiques :

- Description :** Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.
- Solubilité :** La solubilité est de 13,4 mg/mL dans de l'eau à 25 °C.
- Constante de dissociation :** Le pKa est de 3,75.
- Coefficient de partage :** Le coefficient de partage (log P) est 1,25.

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Description des études cliniques

Pour connaître les études d'innocuité et d'efficacité lors de l'administration d'EMTRIVA, d'Edurant ou de VIREAD en association avec d'autres agents antirétroviraux, veuillez consulter également les monographies de ces produits.

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral

L'efficacité de COMPLERA chez les patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral est basée sur les analyses des données de 96 semaines à partir de deux études internationales de phase III, à double insu et à double placebo avec répartition aléatoire et contrôlée de patients infectés du VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral. Une efficacité similaire pour Edurant a été observée dans chacun des essais démontrant la non-infériorité au comparateur.

Les patients avec un ARN plasmatique du VIH-1 $\geq 5\ 000$ copies/mL, qui ont été testés pour la susceptibilité à N(t)RTI et pour absence de RAM spécifiques INNTI, ont été inclus dans les essais.

Les caractéristiques démographiques des patients ayant reçu FTC/TDF lors des études C209 et C215 sont fournies dans le Tableau 9.

Tableau 9. Traitement de l'étude et caractéristiques démographiques des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitements antirétroviraux dans les études C209 (ECHO) et C215 (THRIVE).

Étude	Posologie, voie d'administration et durée	Aspect démographique	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
TMC278 C209 (ECHO)	RPV 25 mg, par voie orale, une fois par jour plus BR^a (groupe de traitement) ou EFV600 mg, par voie orale, une fois par jour plus BR¹ (groupe de comparaison)	N=346 Sexe : n (%) Hommes 268 (77,5) Femmes 78 (22,5) Âge : médian (intervalle) 36,0 (18–78) Race : Blancs – 214 (61,8) Noirs – 89 (25,7) Asiatiques – 33 (9,5) Autres – 3 (0,9) Non déclarée – 7 (2,0)	N=344 Sexe : n (%) Hommes 275 (79,9) Femmes 69 (20,1) Âge : médian (intervalle) 36,0 (19–67) Race : Blancs – 206 (59,9) Noirs – 80 (23,3) Asiatiques – 48 (14,0) Autres – 4 (1,2) Non déclarée – 6 (1,7)
TMC278 C215 (THRIVE)	RPV 25 mg, par voie orale, une fois par jour plus BR de FTC/TDF^b (groupe de traitement) ou EFV 600 mg, par voie orale, une fois par jour plus BR de FTC/TDF² (groupe de comparaison)	N=204 Sexe : n (%) Hommes 161 (78,9) Femmes 43 (21,1) Âge : médian (intervalle) 36,0 (20-62) Race : Blancs – 134 (66,3) Noirs – 45 (22,3) Asiatiques – 21 (10,4) Autres – 2 (1,0) Non déclarée – 2	N=202 Sexe : n (%) Hommes 156 (77,2) Femmes 46 (22,8) Âge : médian (intervalle) 38,0 (19-69) Race : Blancs – 128 (63,4) Noirs – 48 (23,8) Asiatiques – 22 (10,9) Autres – 3 (1,5) Non déclarée – 1 (0,5)

a. Pour l'étude C209, le BR était FTC/TDF.

b. Pour l'étude C215, le BR se composait de deux INTI : FTC/TDF ou lamivudine/zidovudine ou abacavir plus lamivudine. Seuls les résultats pour FTC/TDF sont illustrés ici.

Patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique

Étude GS-US-264-0106

L'efficacité et l'innocuité du passage d'un traitement associant un inhibiteur de la protéase (IP) potentialisé par le ritonavir avec deux INNTI à COMPLERA ont été évaluées lors d'une étude ouverte randomisée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique. Les patients devaient suivre leur premier ou leur deuxième traitement antirétroviral et n'avoir aucun antécédent d'échec virologique, aucun antécédent de résistance aux trois composants de COMPLERA et présenter une suppression virologique stable (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) pendant au moins 6 mois avant la sélection. Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2/1 pour passer à COMPLERA au départ (COMPLERA, N=317) ou pour continuer à prendre leur traitement antirétroviral initial pendant 24 semaines (maintien du traitement initial, SBR, N=159) avant de passer à COMPLERA pendant 24 semaines supplémentaires (reconduction SBR à COMPLERA, N=152).

Les caractéristiques démographiques des patients de l'étude GS-US-264-0106 sont fournies dans le Tableau 10.

Tableau 10. Traitement de l'étude et caractéristiques démographiques des patients adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique dans l'étude GS-US-264-0106

Étude	Posologie et voie d'administration	Aspect démographique		
		Total	Groupe de traitement	Maintien du traitement initial
GS-US-264-0106	COMPLERA, par voie orale (groupe de traitement) ou IP/r + INNTI, par voie orale (maintien du traitement initial)	N=476 Sexe : n (%) Hommes 417 (87,6) Femmes 59 (12,4) Âge : médian (intervalle) 42 (19-73) Race : n (%) Blancs – 365 (76,7) Noirs – 83 (17,4) Autres – 28 (5,9)	N=317 Sexe : n (%) Hommes 273 (86,1) Femmes 44 (13,9) Âge : médian (intervalle) 42 (19-73) Race : n (%) Blancs – 241 (76,0) Noirs – 61 (19,2) Autres – 15 (4,7)	N=159 Sexe : n (%) Hommes 144 (90,6) Femmes 15 (9,4) Âge : médian (intervalle) 43 (20-71) Race : n (%) Blancs – 124 (78,0) Noirs – 22 (13,8) Autres – 13 (8,2)

Les numérations lymphocytaires CD4+ moyennes initiales étaient de 584 cellules/mm³ (de 42 à 1 484). La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'utilisation de TDF et/ou de lopinavir/ritonavir dans le schéma thérapeutique initial.

Résultats des études

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral

Études C209 et C215 : FTC + TDF + RPV comparé à FTC + TDF + EFV

L'efficacité à la 48^e et à la 96^e semaine pour les sujets dans les bras RPV et EFV pour les données regroupées est présentée au Tableau 11. Le taux de réponse (charge virale indétectable confirmée de l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la 96^e semaine était comparable pour le bras RPV et pour le bras EFV. L'incidence de l'échec virologique était supérieure dans le bras RPV par rapport au bras EFV à la 96^e semaine; toutefois, la plupart des échecs virologiques se sont produits lors des 48 premières semaines de traitement.

Tableau 11. Résultat virologique du traitement randomisé des études C209 et C215 (données regroupées pour les patients recevant RPV ou EFV en association avec FTC/TDF) à 48 et à 96 semaines^a

	Résultats à la 48 ^e semaine		Résultats à la 96 ^e semaine	
	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
	N=550	N=546	N=550	N=546
Charge virale indétectable confirmée (ARN du HIV-1 < 50 copies/mL)^{a,b}	459 (83,5 %)	450 (82,4 %)	423 (76,9 %)	422 (77,3 %)
Échec virologique	52 (9,5 %)	23 (4,2 %)	63 (11,5 %)	28 (5,1 %)
Décès	0	1 (0,2 %)	0	4 (0,7 %)
Étude interrompue en raison d'effet indésirable (EI)	12 (2,2 %)	39 (7,1 %)	20 (3,6 %)	44 (8,1 %)
Étude interrompue pour d'autres raisons	27 (4,9 %)	33 (6,0 %)	44 (8,0 %)	48 (8,8 %)

N = nombre de patients par groupe de traitement

- a Patient avec 2 valeurs consécutives de la charge virale < 50 copies/mL (ITT TLOVR — Intention de traiter le délai de perte de réponse virologique)
- b La différence de taux de réponse est de -3 % à 6 % (intervalle de confiance à 95 %), pour la 48^e semaine et de -5 % à 5 % pour la 96^e semaine respectivement, en utilisant une approximation normale.
- c Inclut les sujets qui ont connu une remontée (charge virale confirmée ≥ 50 copies/mL après avoir répondu au traitement) ou qui n'ont jamais eu une suppression (aucune charge virale confirmée < 50 copies/mL).

La réponse virologique par la charge virale plasmatique de base est présentée au Tableau 12.

Tableau 12. Résultats virologiques des études C209 et C215 (données regroupées pour les patients recevant RPV ou EFV en association avec FTC/TDF) à 48 semaines et 96 semaines par rapport à la charge virale de départ et la numération lymphocytaire CD4+ initiale

	Résultat à la semaine 48*		Résultat à la semaine 96*	
	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
Réponse virologique	459/550 (83,5 %)	450/546 (82,4 %)	423/550 (76,9 %)	422/546 (77,3 %)
Selon la charge virale initiale (copies/mL)				
≤ 100 000	258/288 (89,6 %)	217/256 (84,8 %)	241/288 (83,7 %)	206/255 (80,8 %)
> 100 000	201/262 (76,7 %)	233/290 (80,3 %)	182/262 (69,5 %)	216/291 (74,2 %)
Selon la numération lymphocytaire CD4+ initiale (cellules/mm ³)				
< 200	138/181 (76,2 %)	132/164 (80,5 %)	122/181 (67,4 %)	119/164 (72,6 %)
≥ 200	321/368 (87,2 %)	318/382 (83,2 %)	301/368 (81,8 %)	303/382 (79,3 %)
Échec virologique ^a	52/550 (9,5 %)	23/546 (4,2 %)	63/550 (11,5 %)	28/546 (5,1 %)
Selon la charge virale initiale (copies/mL)				
≤ 100 000	12/288 (4,2 %)	6/256 (2,3 %)	17/288 (5,9 %)	6/255 (2,4 %)
> 100 000	40/262 (15,3 %)	17/290 (5,9 %)	46/262 (17,6 %)	22/291 (7,6 %)
Selon la numération lymphocytaire CD4+ initiale (cellules/mm ³)				
< 200	28/181 (15,5 %)	12/164 (7,3 %)	36/181 (19,9 %)	14/164 (8,5 %)
≥ 200	24/368 (6,5 %)	11/382 (2,9 %)	27/368 (7,3 %)	14/382 (3,7 %)

N = nombre de patients par groupe de traitement

* Imputations selon l'algorithme TLOVR

a Inclut les sujets qui ont connu une remontée (charge virale confirmée ≥ 50 copies/mL après avoir répondu au traitement) ou qui n'ont jamais eu une suppression (aucune charge virale confirmée < 50 copies/mL).

Les résultats virologiques étaient comparables entre les hommes et les femmes dans les études C209 et C215.

Basé sur les données regroupées des essais C209 et C215 à la 96^e semaine de traitement, la moyenne CD4⁺, l'augmentation du dénombrement cellulaire par rapport aux données initiales était de 226 cellules/mm³ pour les patients traités à la RPV plus FTC/TDF et de 222 cellules/mm³ pour les patients traités à l'EFV plus FTC/TDF [différence de traitement estimée (IC à 95 %) : + 8 (-13 à 28)].

Patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique

Étude GS-US-264-0106

Les résultats du traitement (analyse sélective à la demande de la FDA) sont présentés dans le Tableau 13

Tableau 13. Résultats virologiques du traitement randomisé dans l'étude GS-US-264-0106

	COMPLERA Semaine 48 ^a	Maintien du traitement initial Semaine 24 ^b
	N=317	N=159
Succès virologique^c ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	283 (89,3 %)	143 (89,9 %)
Échec virologique^d	8 (2,5 %)	8 (5,0 %)
Aucune donnée virologique durant la fenêtre de la semaine 24		
Médicament à l'étude interrompu en raison d'un EI ou d'un décès ^e	7 (2,2 %)	0 %
Médicament à l'étude interrompu pour d'autres raisons et dernier ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^f	16 (5,0 %)	5 (3,1 %)
Données manquantes durant la fenêtre mais sur le médicament à l'étude	3 (0,9 %)	3 (1,9 %)

- La fenêtre de la 48^e semaine se trouve entre le jour 295 et le jour 378 (inclusivement).
- Pour les sujets du groupe SBR qui ont continué à prendre leur traitement initial pendant 24 semaines, puis sont passés à COMPLERA, la fenêtre de la 24^e semaine se trouve entre le jour 127 et le jour de la première dose de COMPLERA.
- La différence prévue (IC à 95 %) du taux de réponse pour le passage à COMPLERA à la semaine 48 par rapport au maintien du traitement initial à la semaine 24 (en l'absence de résultats à la semaine 48 du groupe SBR prévu par le plan de l'étude) est de -0,7 % (de -6,4 % à 5,1 %).
- Inclut les patients qui avaient un ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre, des patients qui ont interrompu leur traitement plus tôt en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les patients qui ont interrompu leur traitement pour d'autres raisons qu'un événement indésirable ou un décès et qui au moment de l'interruption avaient un ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL.
- Inclut les patients qui ont interrompu la prise du médicament en raison d'un événement indésirable ou d'un décès à un quelconque moment entre le jour 1 et la fenêtre si cela a conduit à l'absence de données virologiques sur le traitement durant la fenêtre spécifiée.
- Inclut les patients qui ont interrompu la prise du médicament pour d'autres raisons qu'un événement indésirable, un décès, un manque ou une perte d'efficacité, par ex. patients ayant retiré leur consentement, perdus de vue pour le suivi, etc.

À la 24^e semaine, la numération lymphocytaire CD4+ avait augmenté de façon significative par rapport aux valeurs initiales, tant dans le groupe COMPLERA (+10 cellules/mm³, p = 0,046) que dans le groupe SBR (+22 cellules/mm³, p = 0,008), dans l'analyse sous traitement. La différence de la variation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+

entre les deux groupes de traitement (COMPLERA et SBR) n'était pas statistiquement significative à la 24^e semaine (p = 0,28).

Étude essentielle comparative de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à dose unique, avec étiquetage en clair, croisée à trois voies croisée dans les conditions d'un repas faible en gras et en calories (13 g de matières grasses; 400 cal) a été menée auprès de 36 hommes et femmes volontaires en bonne santé. Le taux et le degré d'absorption de la FTC, de la RPV et du TDF, basé sur le ténofovir métabolite ont été mesurés et comparés après une dose orale unique d'un comprimé combiné x COMPLERA (FTC/chlorhydrate de RPV/TDF) 200 mg/25 mg/300 mg à dose fixe et l'administration concomitante de gélules de 200 mg d'EMTRIVA (FTC), de comprimés de 25 mg d'Edurant (chlorhydrate de RPV) et de comprimés de 300 mg de VIREAD (TDF). Les résultats de biodisponibilité des 34 patients sont fournis aux tableaux suivants.

Tableau 14. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de FTC (GS-US-264-0103) – ayant mangé

200 mg de FTC à partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Traitement de test B ^a	Traitement de référence A ^b	Ratio des moyennes ^c géométriques (%)	Intervalle ^e de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	9360,88 9416,5 (14,3)	9366,29 9417,5 (13,9)	99,94	(97,77, 102,16)
ASC _I (ng•h/mL)	9581,10 9636,3 (14,1)	9594,63 9644,5 (13,6)	99,86	(97,67, 102,09)
C _{max} (µg/mL)	1714,21 1753,9 (23,6)	1625,23 1652,8 (21,9)	105,47	(100,46, 110,74)
T _{max} ^d (h)	2,50 (2,00–3,00)	2,00 (2,00–2,50)		
T _{1/2} ^e (h)	17,85 (24,5)	19,31 (33,4)		

a Traitement B = administration d'un comprimé combiné de 200 mg de FTC/25 mg de RPV/300 mg de TDF à des sujets ayant mangé.

b Traitement A = administration concomitante de gélule de 200 mg d'EMTRIVA (FTC), de comprimé de 25 mg d'Edurant (RPV) et de comprimé de 300 mg de VIREAD (TDF) à des sujets ayant mangé.

c Basé sur une moyenne géométrique des moindres carrés.

d Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

e Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement.

**Tableau 15. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la RPV
 (GS-US-264-0103) – ayant mangé**

25 mg de RPV à partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Traitement de test B ^a	Traitement de référence A ^b	Ratio des moyennes ^c géométriques (%)	Intervalle ^c de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1899,73 1971,3 (27,0)	1657,57 1723,1 (26,4)	114,61	(108,32-121,27)
ASC _I (ng•h/mL)	3166,87 3389,3 (39,4)	2738,56 2923,3 (38,6)	115,64	(108,71-123,01)
C _{max} (µg/mL)	109,57 115,5 (29,6)	94,56 99,8 (30,5)	115,87	(108,21, 124,06)
T _{max} ^d (h)	4,50 (4,00–4,50)	4,50 (4,00–4,50)		
T _{1/2} ^e (h)	52,79 (32,6)	54,97 (37,4)		

- a Traitement B = administration d'un comprimé combiné de 200 mg de FTC/25 mg de RPV/300 mg de TDF à des sujets ayant mangé.
 b Traitement A = administration concomitante de gélule de 200 mg d'EMTRIVA (FTC), de comprimé de 25 mg d'Edurant (RPV) et de comprimé de 300 mg de VIREAD (TDF) à des sujets ayant mangé.
 c Basé sur une moyenne géométrique des moindres carrés.
 d Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
 e Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement.

**Tableau 16. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir
 (GS-US-264-0103) – ayant mangé**

300 mg de ténofovir à partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Traitement de test B ^a	Traitement de référence A ^b	Ratio des moyennes ^c géométriques (%)	Intervalle ^c de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	3053,10 3108,2 (21,1)	2989,16 3040,3 (21,3)	102,14	(99,00, 105,38)
ASC _I (ng•h/mL)	3264,17 3313,6 (19,7)	3200,52 3246,8 (19,7)	101,99	(99,06, 105,00)
C _{max} (ng/mL)	315,41 324,7 (26,0)	284,13 291,1 (26,4)	111,01	(104,19, 118,28)
T _{max} ^d (h)	2,00 (2,00–2,50)	1,50 (1,00–2,00)		
T _{1/2} ^e (h)	18,21 (15,2)	18,15 (16,8)		

- a Traitement B = administration d'un comprimé combiné de 200 mg de FTC/25 mg de RPV/300 mg de TDF à des sujets ayant mangé.
 b Traitement A = administration concomitante de gélule de 200 mg d'EMTRIVA (FTC), de comprimé de 25 mg d'Edurant (RPV) et de comprimé de 300 mg de VIREAD (TDF) à des sujets ayant mangé.

- c Basé sur une moyenne géométrique des moindres carrés.
- d Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
- e Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir également **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : mécanisme d'action.**

VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)

Activité antivirale

Emtricitabine, rilpivirine et fumarate de ténofovir disoproxil : La triple combinaison de FTC, de RPV et de ténofovir a démontré une activité antivirale synergique en culture cellulaire.

Emtricitabine : L'activité antivirale *in vitro* de la FTC à l'encontre des isolats cliniques et de laboratoire du VIH a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et les cellules mononucléées du sang périphérique. La CE₅₀ des valeurs de la FTC était d'environ 0,0013 – 0,64 µM (0,0003 – 0,158 µg/mL). Des effets qui vont d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études d'association médicamenteuse de la FTC à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des INNTI (delavirdine, EFV, névirapine et RPV), et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. L'emtricitabine a affiché une activité antivirale *in vitro* contre le VIH-1 clades A, B, C, D, E, F et G (la valeur CE₅₀ se situait entre 0,007 (0,075 µM) et a montré une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (la valeur CE₅₀ se situait aux environs de 0,007 (1,5 µM).

Rilpivirine : La rilpivirine présentait une activité contre les souches de VIH-1 de laboratoire de type sauvage sur une lignée de lymphocyte T avec une infection aiguë avec une valeur médiane CE₅₀ pour HIV-1/IIIB de 0,73 nM. La rilpivirine a démontré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires VIH-1 de groupe M (sous-type A, B, C, D, F, G, H) à valeur CE₅₀ se situant de 0,07 à 1,01 nM et d'isolats primaires de groupe O à valeur CE₅₀ se situant de 2,88 à 8,45 nM. La rilpivirine présentait une activité antivirale additive à synergique à l'emploi d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, tels qu'abacavir, didanosine, FTC, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine, ou à l'emploi d'inhibiteurs de la protéase tels qu'amprénavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir; les INNTI EFV, névirapine et étravirine; l'inhibiteur de fusion enfuvirtide; l'inhibiteur d'entrée maraviroc et l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le ténofovir a affiché une activité antivirale *in vitro* contre les souches de laboratoire et les isolats cliniques du VIH-1, qui a été évaluée sur des

lignées lymphoblastoïdes, des cellules primaires monocytes/macrophages et des lymphocytes du sang périphérique. La valeur CE₅₀ pour le ténofovir se situait entre 0,04 à 8,5 µM. Des effets qui vont d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant le ténofovir à des INTI (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine et zidovudine), à des INNTI (delavirdine, EFV, névirapine et RPV), et à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain. Le ténofovir a affiché une activité antivirale *in vitro* contre le VIH-1 clades A, B, C, D, E, F, G et O (la valeur CE₅₀ se situait entre 0,5 et 2,2 µM) et a montré une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (la valeur CE₅₀ se situait aux environs de 1,6 µM à 4,9 µM).

Résistance

Culture cellulaire

Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil : Des isolats VIH-1 présentant une sensibilité réduite à la FTC ou au ténofovir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Une sensibilité réduite à la FTC était associée avec des substitutions M184V/I du VIH-1 RT. Les isolats au VIH-1 choisis par le ténofovir ont exprimé une substitution K65R dans le VIH-1 RT et ont montré une réduction de 2 à 4 fois de la sensibilité au ténofovir. De plus, la substitution K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir et conduit à une sensibilité réduite de faible niveau à l'abacavir, à la FTC, au ténofovir et à la lamivudine.

Rilpivirine : Des souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de type sauvage VIH-1 de différents origines et sous-types ainsi que des INNTI VIH-1 résistants. Les substitutions les plus fréquemment observées en acides aminés qui ont émergé incluent : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement

Lorsque les données *in vitro* et *in vivo* sont considérées dans leur totalité, les substitutions associées à une résistance, lorsqu'elles sont présentes au point initial, risquent d'influer sur l'activité antivirale de COMPLERA : K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, M184I, M184V, H221Y, F227C, M230I, M230L et la combinaison de L100I + K103N.

Dans l'analyse groupée des essais de la phase III, l'émergence d'une résistance était supérieure chez les patients prenant de la RPV en association avec la FTC et le TDF, par comparaison au bras servant de témoin (EFV en association avec FTC/TDF) à la 48^e semaine (11,5 % et 4,2 %, respectivement) et à la 96^e semaine (14,2 % et 6,8 %, respectivement). Un moins grand nombre d'échecs virologiques dus à la résistance se sont produits entre la 48^e semaine et la 96^e semaine dans chacun des bras de traitement (2,7 % et 2,6 % dans le bras RPV et le bras témoin, respectivement). Jusqu'à la 96^e semaine, un moins grand nombre de patients présentant une charge virale initiale ≤ 100 000 copies/mL montrait une résistance

génotypique ou une résistance phénotypique à la RPV (2,4 %) par comparaison aux patients avec une charge virale initiale > 100 000 copies/mL (11,4 %).

À la 96^e semaine, dans une analyse groupée de patients traités à RPV/FTC/TDF, on disposait de données sur la résistance pour 71 des 78 patients en échec virologique. Les substitutions aux INNTI qui se sont développées le plus souvent chez ces patients incluaient : V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C/L. Toutefois, lors des essais, la présence des substitutions V90I et V189I au départ n'a pas eu d'incidence sur la réponse virologique. La substitution E138K est apparue plus fréquemment au cours du traitement à la RPV à la 48^e semaine et à la 96^e semaine, d'ordinaire en association avec la mutation M184I. Les substitutions d'acides aminés associées à la résistance aux INTI qui se sont développées chez trois ou plusieurs patients traités à la RPV ont été les suivantes : K65R, K70E, M184V/I et K219E. Les mutations les plus courantes étaient les mêmes lors des analyses de la 48^e semaine et de la 96^e semaine.

Patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique

Étude GS-US-264-0106

Sur les 469 patients traités avec COMPLERA (317 patients qui sont passés à COMPLERA au départ et 152 patients qui sont passés à COMPLERA à la 24^e semaine), un total de 7 patients ont été analysés pour le développement d'une résistance et disposaient de données génotypiques et phénotypiques. Jusqu'à la 24^e semaine, 2 patients qui sont passés à COMPLERA au départ (2/317; 0,6 %) et 1 patient qui a poursuivi son schéma thérapeutique à base d'inhibiteur de la protéase (1/159 patients; 0,6 %) ont développé une résistance génotypique et/ou phénotypique au médicament à l'étude. Après la 24^e semaine, 2 patients supplémentaires qui sont passés à COMPLERA au départ ont développé une résistance à la 48^e semaine (total de 4 patients sur 469; 0,9 %). Les mutations de résistance émergentes les plus fréquentes chez les patients traités avec COMPLERA étaient les mutations M184V/I et E138K de la transcriptase inverse. Tous les patients sont restés sensibles au ténofovir.

Résistance croisée

Emtricitabine, rilpivirine, et fumarate de ténofovir disoproxil :

Culture cellulaire

Une résistance croisée a été reconnue parmi les INNTI. Considérant toutes les données disponibles, les substitutions d'acides aminés suivantes en RT, lorsqu'elles sont présentes au départ, sont susceptibles d'affecter l'activité de la RPV : K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, et M230L. Une résistance croisée a également été reconnue parmi certains INTI. Les substitutions M184V/I ou K65R sélectionnées *in vitro* par l'association de FTC et de ténofovir sont également observées dans certains isolats VIH-1 chez des patients pour qui le traitement a échoué avec le ténofovir en association avec soit lamivudine ou FTC, et soit abacavir ou didanosine. Par conséquent, une résistance croisée entre ces médicaments peut

survenir chez les patients dont le virus héberge l'une ou l'autre de ces substitutions d'acides aminés.

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais suivi de traitement

À la 96^e semaine, dans une analyse groupée des patients recevant de la RPV en association avec FTC/TDF dans deux essais cliniques de la phase III, des 66 patients en échec virologique pour lesquels on disposait de données de résistance phénotypique, 40 (60 %) présentaient une sensibilité réduite à la FTC, 31 (47 %) à la RPV, 39 (59 %) à la lamivudine et 2 (3 %) au ténofovir. Des 29 patients présentant un échec virologique pour EFV (témoin) en association avec FTC/TDF pour lesquels on disposait de données sur la résistance phénotypique : 12 (41,4 %) présentaient une sensibilité réduite à EFV, 5 (17,2 %) à la FTC, 6 (20,7 %) à la lamivudine et 1 (3,4 %) au ténofovir. Des 31 patients qui ont présenté une sensibilité réduite à la RPV, 31 (100 %) présentaient une résistance à l'étravirine, 28 (90 %) à l'EFV, et 13 (42 %) à la névirapine. Des 12 patients qui ont perdu la sensibilité à l'EFV, 1 (8 %) présentait une résistance à l'étravirine, aucun à la RPV, et 12 (100 %) à la névirapine.

À la 96^e semaine, lors des analyses groupées, un nombre moins élevé de patients avec une charge virale initiale $\leq 100\ 000$ copies/mL présentait une résistance phénotypique aux autres INNTI (4/7) par comparaison aux patients avec une charge virale initiale $> 100\ 000$ copies/mL (28/30).

Patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique

Dans l'étude GS-US-264-0106, 4 patients sur 469 qui sont passés d'un schéma thérapeutique à base d'inhibiteur de la protéase à COMPLERA ont présenté une sensibilité réduite à au moins un composant de COMPLERA à la 48^e semaine. Parmi ces patients, tous les 4 ont perdu leur sensibilité à la FTC et 2 ont perdu leur sensibilité à la RPV. Les patients présentant une résistance à la FTC étaient également résistants à la lamivudine. Les patients présentant une résistance à la RPV ont développé une résistance phénotypique croisée avec les autres INNTI (delavirdine, EFV et névirapine), mais restent sensibles à l'étravirine dans 1 cas sur 2.

Emtricitabine : Les isolats résistants à l'emtricitabine (M184V/I) ont montré une résistance croisée à la lamivudine et à la zalcitabine mais ont conservé une sensibilité en culture cellulaire à la didanosine, la stavudine, le ténofovir, la zidovudine et aux INNTI (delavirdine, EFV, névirapine, et RPV). Les isolats de patients lourdement prétraités contenant la substitution d'acide aminé M184V/I dans le contexte d'autres substitutions de résistance combinée aux INTI peuvent garder une sensibilité au ténofovir. Les isolats VIH-1 contenant la substitution K65R, sélectionnés *in vivo* par l'abacavir, la didanosine, le ténofovir et la zalcitabine, ont démontré une sensibilité réduite à l'inhibition par la FTC. Les virus hébergeant des substitutions conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), ou à la didanosine (L74V) sont restés sensibles à l'emtricitabine. Le VIH-1 contenant les substitutions associées à une résistance aux INNTI K103N ou les substitutions associées à la RPV ont été sensibles à la FTC.

Rilpivirine : Dans un panel de 67 souches VIH-1 recombinant en laboratoire avec une substitution d'acide aminé aux positions RT associée à une résistance aux INNTI, y compris les plus couramment K103N et Y181C, la RPV a montré une activité antivirale contre 64 (96 %) de ces souches. Les substitutions simples d'acides aminés associées à une perte de sensibilité à la RPV étaient : K101P, Y181I et Y181V. La substitution de K103N ne s'est pas traduite à elle seule par une sensibilité réduite à la RPV, mais l'association de K103N à la L100I s'est soldée par une sensibilité sept fois plus réduite à la RPV. Lors d'une autre étude, la substitution de Y188L a abouti à une sensibilité neuf fois plus réduite de la RPV pour les isolats cliniques et de six fois plus réduite pour les mutants dirigés vers un site.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Les substitutions K65R et K70E sélectionnées par le ténofovir sont également sélectionnées chez certains patients infectés par le VIH-1 et traités à l'abacavir, la didanosine ou la zalcitabine. Les isolats VIH-1 présentant les mutations K65R et K70E ont également montré une sensibilité réduite à la FTC et à la lamivudine. Par conséquent, une résistance croisée entre ces INTI peut survenir chez des patients dont le virus héberge la mutation K65R. Les isolats VIH-1 de patients (N=20) dont le VIH-1 exprimait une moyenne de 3 substitutions RT d'acide aminé associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, ou K219Q/E/N) ont montré une diminution de 3,1 fois de la sensibilité au ténofovir. Les multinucléosides résistants au VIH-1 ayant une mutation à insertion double T69S dans la RT ont montré une sensibilité réduite au ténofovir.

Les patients dont le virus a exprimé une substitution L74V sans résistance aux substitutions associées à la zidovudine (N=8) ont eu une réaction moins forte au VIREAD. Des données limitées sont disponibles pour les patients dont le virus a exprimé une substitution Y115F (N=3), substitution Q151M (N=2), ou une insertion T69 (N=4), qui avaient tous une réaction moins forte.

Le VIH-1 contenant les substitutions associées à une résistance aux INNTI K103N et Y181C ou les substitutions associées à la RPV ont été sensibles au ténofovir.

TOXICOLOGIE

Pour de plus amples renseignements sur la toxicologie, y compris la toxicologie reproductive, mutagenicité et de cancérogénicité, veuillez consulter les monographies de produit pour EMTRIVA, Edurant, VIREAD et TRUVADA.

Cancérogénicité

Emtricitabine : Des études de cancérogénicité à long terme ont été réalisées sur des souris et des rats qui recevaient de la FTC par voie orale. Aucune augmentation liée au médicament dans l'incidence des tumeurs n'a été retrouvée chez des souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez des rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique).

Rilpivirine : La rilpivirine a été évaluée pour le potentiel cancérogène par l'administration par gavage oral à des souris et des rats jusqu'à 104 semaines. Des doses quotidiennes de 20,

60 et 160 mg/kg/jour ont été administrées à des souris et des doses de 40, 200, 500 et 1500 mg/kg/jour ont été administrées à des rats. Une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les souris et les rats. Une augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires ou des carcinomes de la glande thyroïde a été observée chez les rats. L'administration de RPV n'a pas provoqué une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tout autre néoplasme bénin ou malin chez les souris ou les rats. Les résultats hépatocellulaires observés chez les souris et les rats peuvent être spécifiques aux rongeurs, associés à l'induction des enzymes hépatiques. Les résultats des cellules folliculaires peuvent être spécifiques du rat, associés à une augmentation de la clairance de la thyroxine et ne sont pas considérés comme pertinents pour les humains. Aux doses les plus basses testées dans les études de carcinogénicité, les expositions systémiques (basées sur l'ASC) au RPV étaient 21 fois (souris) et 3 fois (rats), par rapport à celles observées chez les humains à la dose recommandée (25 mg une fois par jour).

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des études à long terme de cancérrogénicité par voie orale ont été menées chez les souris et les rats recevant le TDF. Dans l'étude des souris, un mâle et deux femelles du groupe 600 mg/kg/jour (15 fois l'exposition systémique humaine à la dose recommandée chez l'humain de 300 mg/jour) avaient des tumeurs duodénales. Le mécanisme sous-jacent de cet effet est incertain, mais peut se rapporter à de fortes concentrations locales de médicament dans le tractus gastro-intestinal. Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée chez les souris des groupes 100 ou 300 mg/kg/jour. Dans l'étude chez le rat à des doses de 30, 100 et 300 mg/kg/jour (environ 5 fois l'exposition humaine), aucune augmentation de l'incidence tumorale liée au traitement n'a été observée.

Mutagénicité

Emtricitabine : L'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le lymphome de souris ou de tests du micronoyau chez la souris.

Rilpivirine : La rilpivirine a testé négatif dans le test *in vitro* d'Ames de mutation inverse, dans le test *in vitro* des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et dans le test *in vitro* de clastogénicité du lymphome de la souris, testé dans le cas d'absence et de présence d'un système d'activation métabolique. La rilpivirine n'a pas induit de lésions chromosomiques dans les tests *in vivo* du micronoyau chez les souris.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil était négatif lors des tests *in vitro* de mutation bactérienne (Ames) (*Salmonella Eschericia coli* /Essai de mutation inversée micrososome chez les mammifères), mais positif dans le test *in vitro* du lymphome de souris (L5178Y TK +/- test de mutation directe), avec et sans activation métabolique. Le fumarate de ténofovir disoproxil était négatif dans le test *in vivo* du micronoyau chez la souris à des niveaux d'exposition plasmatique de plus de 10 fois (l'exposition humaine).

Toxicité reproductrice

Emtricitabine : L'emtricitabine n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats mâles à une exposition (ASC) environ 140 fois plus élevée ou chez les souris mâles et femelles à une exposition environ 60 fois plus élevée que chez les humains par rapport à la dose recommandée de 200 mg par jour. La fertilité était normale chez la progéniture des souris exposées quotidiennement avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) d'environ 60 fois plus élevées que chez les humains à la dose recommandée de 200 mg par jour.

Rilpivirine : Dans une étude menée sur les rats, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou la fertilité en leur donnant de la RPV avec des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour, une dose de RPV qui a montré une toxicité maternelle. Cette dose est associée à une exposition qui est environ 40 fois plus élevée que l'exposition chez les humains à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Dans une évaluation du développement pré et postnatal chez le rat, la RPV n'a eu aucun effet sur le développement de la progéniture pendant l'allaitement ou après le sevrage lorsque les mères ont reçu des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité ou les performances générales de reproduction chez les rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Dans une étude sur les effets sur le développement péri et postnatal chez le rat, les effets considérés comme dus à la toxicité maternelle (de 450 à 600 mg/kg/jour) étaient la survie réduite et un léger retard dans la maturation sexuelle chez la génération F1. Il n'y a pas eu d'effets néfastes sur la croissance, le développement, le comportement ou les paramètres de la reproduction à des doses toxiques non maternelles (150 mg/kg/jour) à des expositions qui étaient environ 4 fois plus élevées que chez les humains.

Grossesse

Emtricitabine : L'incidence des variations et des malformations fœtales n'a pas augmenté dans les études de toxicité embryo-fœtale réalisées avec la FTC chez les souris à une exposition (ASC) environ 60 fois plus élevée et chez les lapins à environ 120 fois plus élevée que chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

Rilpivirine : Il n'y avait aucun effet tératogène avec la RPV chez les rats et les lapins. Les expositions à l'embryon et au fœtus sans effets toxiques observés sur les rats et les lapins ont été respectivement de 15 et de 70 fois plus élevées que l'exposition chez les humains à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Dans une évaluation du développement pré- et postnatal chez le rat, la RPV n'a eu aucun effet sur le développement de la progéniture pendant l'allaitement ou après le sevrage lorsque les mères ont reçu des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a eu aucun effet négatif sur le développement embryo-fœtal chez les rats à des doses allant jusqu'à

450 mg/kg/jour et chez les lapins à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (14 à 19 fois la dose humaine selon la surface corporelle). Une réduction du poids des petits, la survie et le retard dans la maturation sexuelle ont été observés dans une étude de toxicité périnatale et postnatale chez les rats à des doses toxiques pour les mères de 450 et 600 mg/kg (environ 14 à 19 fois la dose humaine basée sur la surface corporelle).

BIBLIOGRAPHIE

1. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS, Hwang F, Cundy KC, Rooney JF, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Sep;42 (9):2380-4.
2. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et coll. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Oct;45 (10):2733-9.
3. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002 Jun 14;16 (9):1257-63.
4. Margot NA, Isaacson E, McGowan I, Cheng AK, Schooley RT, Miller MD. Genotypic and phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF. *AIDS* 2002 Jun 14;16 (9):1227-35.
5. Gallant, J.E., DeJesus, E., Arribas, J.R., Pozniak, A.L., Gazzard, B., Campo, R.E. et coll. Tenofovir DF, Emtricitabine and Efavirenz versus Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz for HIV. *New Engl. J. Med.* 2006 (354): 251-260.
6. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Iniguez D, Ruiz I. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* 2005; 10: 171-177.
7. Pozniak A et coll. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: week 96 results of a Phase IIb randomized trial. *AIDS* 2010; 24; 45-55

PARTIE III. RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr COMPLERA^{MD} (emtricitabine/rilpivirine/ fumarate de ténofovir disoproxil) en comprimés

Le présent dépliant, qui constitue la 3^e partie d'une monographie de produit en trois parties publiée lorsque COMPLERA a été approuvé pour la vente au Canada, est conçu expressément pour répondre aux besoins des consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et n'inclut pas tous les renseignements pertinents concernant COMPLERA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament

COMPLERA contient 3 médicaments, EMTRIVA^{MD} (emtricitabine), Edurant^{MD} (rilpivirine) et VIREAD^{MD} (fumarate de ténofovir disoproxil [Ténofovir DF]), dans un seul comprimé. EMTRIVA et VIREAD sont des inhibiteurs analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) du VIH (virus d'immunodéficience humaine) et Edurant est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse analogique (INNTI) du VIH. VIREAD et EMTRIVA sont les composants de TRUVADA^{MD}. COMPLERA est utilisé comme un traitement complet pour traiter les personnes infectées par le VIH. COMPLERA est pour les adultes de 18 ans et plus. COMPLERA n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans ou chez un nombre suffisant d'adultes de plus de 65 ans pour déterminer si leur réaction sera différente de celle des adultes de moins de 65 ans.

Mode d'action du médicament

COMPLERA aide à bloquer la transcriptase inverse du VIH, un produit chimique dans votre corps (une enzyme) dont le VIH a besoin pour se multiplier. COMPLERA diminue la quantité de VIH dans le sang (charge virale). La diminution de la quantité de VIH dans le sang réduit le risque d'infections qui se produisent lorsque votre système immunitaire est faible (infections opportunistes). COMPLERA peut aussi aider à augmenter le nombre de lymphocytes T (cellules CD4+).

L'infection par le VIH détruit les cellules CD4+ (T) qui sont importantes pour le système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre l'infection.

Après qu'un grand nombre de cellules T sont détruites, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) apparaît.

COMPLERA ne guérit pas l'infection au VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de COMPLERA sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent COMPLERA peuvent toujours contracter des infections opportunistes ou d'autres complications associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes se développent à cause de l'affaiblissement du système immunitaire. Certains de ces troubles médicaux sont la pneumonie, l'infection à herpès virus, et les infections *au complexe Mycobacterium avium* (MAC). **Il est très important que vous voyiez votre médecin régulièrement pendant que vous prenez COMPLERA.**

COMPLERA ne réduit pas le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou par contamination sanguine. Il reste important d'adopter des pratiques sexuelles sécuritaires en utilisant un condom en latex ou en polyuréthane ou une autre méthode de protection pour réduire le risque de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang et n'utilisez pas d'aiguilles et ne partagez pas les vôtres.

Contre-indications :

Discutez avec votre médecin et décidez ensemble si COMPLERA est adapté à votre condition.

Ne prenez pas COMPLERA si :

- vous prenez déjà l'un des médicaments suivants :

Type de médicament

Exemples de noms génériques

Anticonvulsivants
(pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions)

carbamazépine,
oxcarbamazépine,
phénytoïne, phénobarbital

Antimycobactériens

rifapentine, rifampicine

Glucocorticoïdes

dexaméthasone générale
(plus d'une dose unique)

Produits à base d'herbes médicinales

millepertuis (*Hypericum
perforatum*)

Inhibiteurs de la pompe à protons (pour prévenir ou traiter les ulcères, les brûlures d'estomac ou le reflux gastrique)

oméprazole, lansoprazole,
dexlansoprazole, rabéprazole,
pantoprazole,
esomeprazole

- vous prenez d'autres médicaments qui peuvent affecter vos reins et vous n'en avez pas discuté avec votre médecin;
- vous avez ou êtes à risque de contracter tout type de

maladie des os ou des problèmes osseux et que vous n'en avez pas encore discuté avec votre médecin;

- vous êtes allergique à COMPLERA ou à l'un de ses ingrédients. Les ingrédients médicinaux sont l'emtricitabine, la rilpivirine et le ténofovir DF (voir **Quels sont les ingrédients non médicinaux importants**);
- vous prenez déjà ATRIPLA^{MD}, EMTRIVA, GENVOYA^{MD}, DESCOVY^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA, VIREAD, Combivir^{MD}, 3TC^{MD}, Heptovir^{MD}, Kivexa^{MD}, ou Trizivir^{MD}, parce que ces médicaments contiennent des ingrédients actifs identiques ou similaires;
- vous prenez également HEPSERA^{MD} pour traiter votre infection par le VHB;
- vous prenez déjà Edurant à moins d'une recommandation de votre médecin et vous prenez de la rifabutine avec COMPLERA.

Quels sont les ingrédients médicinaux :

Emtricitabine
Chlorhydrate de rilpivirine
Ténofovir DF

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants :

amidon prégélatinisé, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, povidone, polysorbate 20. L'enrobage contient du polyéthylène glycol, de l'hypromellose, du lactose monohydraté, du triacétine, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer rouge, du carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, du jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium.

Quelle est la forme posologique du médicament :

COMPLERA est offert en comprimés. Chaque comprimé contient 200 mg d'emtricitabine, 25 mg de rilpivirine (soit 27,5 mg de chlorhydrate de rilpivirine) et 300 mg de ténofovir DF (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil) en tant qu'ingrédients actifs. Les comprimés sont roses en forme de gélule et recouverts d'une pellicule portant la marque « GSI » d'un côté et lisses de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés, un déshydratant de gel de silice, de la fibre de polyester et est muni d'une fermeture de sécurité à l'épreuve des enfants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- L'effet secondaire le plus grave pouvant survenir est le risque de lésions aux reins, y compris les lésions aux cellules du rein, l'inflammation des tissus du rein et l'insuffisance rénale. Il se peut que votre médecin surveille votre fonction rénale avant et pendant votre traitement au COMPLERA. Certains patients traités avec le ténofovir DF (un composant de COMPLERA) ont présenté des troubles rénaux. Votre médecin devra peut-être effectuer des analyses sanguines additionnelles si vous avez déjà eu des troubles rénaux ou si vous devez prendre un autre médicament pouvant causer des troubles rénaux.
- **Si vous êtes également infecté par le virus de l'hépatite B, vous aurez peut-être des « poussées » d'hépatite B** au cours desquelles la maladie réapparaît subitement de manière plus grave que précédemment si vous arrêtez de prendre du COMPLERA. Ne cessez pas de prendre COMPLERA sans l'avis de votre médecin. Si vous cessez de prendre COMPLERA, avertissez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau, anormal ou en voie d'aggravation que vous observez après l'arrêt du traitement. Après que vous aurez cessé de prendre COMPLERA, votre médecin devra continuer de vérifier votre santé et de prendre des échantillons de sang afin de vérifier votre foie. COMPLERA n'est pas approuvé pour le traitement de l'hépatite B.
- La classe de médicaments (les INTI) à laquelle l'emtricitabine et le ténofovir DF, deux des composants de COMPLERA appartiennent peut provoquer une affection appelée acidose lactique (accumulation d'acide dans le sang). Les symptômes pouvant indiquer la présence d'acidose lactique sont entre autres : sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort; malaises à l'estomac inhabituels ou inattendus; sensation de froid, vertiges ou étourdissements; rythme cardiaque soudainement lent ou irrégulier. Cet effet indésirable rare, mais grave a parfois été fatal.
- Des problèmes de foie graves peuvent se produire chez les personnes qui prennent COMPLERA ou des médicaments similaires. Vous pouvez développer une hypertrophie du

foie (hépatomégalie) ou une accumulation de graisse dans le foie (stéatose). Des symptômes non spécifiques comme le jaunissement de la peau et des yeux, des nausées, des vomissements et des maux d'estomac peuvent indiquer le développement de problèmes au foie. L'acidose lactique ou des troubles sévères du foie surviennent plus souvent chez les femmes, surtout si elles ont un important excédent de poids. Vous devez consulter votre médecin immédiatement si vous ressentez de tels symptômes pendant que vous prenez COMPLERA. Si vous remarquez ces symptômes, arrêtez de prendre COMPLERA et consultez un médecin immédiatement.

- Le ténofovir DF cause des dommages aux os des animaux. Le ténofovir DF réduit la densité osseuse chez l'être humain. Consultez votre médecin si vous ressentez une douleur aux os, subissez une fracture des os ou présentez d'autres complications osseuses. Si vous êtes atteint(e) de troubles osseux, vous pourriez discuter avec votre médecin au sujet d'un apport complémentaire en calcium ou en vitamine D.
- On a observé des changements dans la répartition de la masse adipeuse chez certains patients suivant un traitement antiviral. Il peut s'agir notamment d'une augmentation de la quantité de graisse sur le cou et la partie supérieure du dos (« bosse de bison »), sur la poitrine et autour du tronc. Une perte de masse adipeuse au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir. Les causes et les effets à long terme de ces changements sur la santé sont actuellement inconnus.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir DF) dans les cas suivants :

Si vous avez un trouble de l'alimentation ou suivez un régime alimentaire strict.

Si vous avez des allergies aux médicaments.

Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir : les effets de COMPLERA sur les femmes enceintes ou leur bébé à naître ne sont pas connus. Les femmes enceintes ne devraient pas prendre COMPLERA sauf indication spécifique du médecin. Si vous utilisez COMPLERA pendant que vous êtes enceinte, parlez à votre médecin afin de savoir comment vous pouvez être

sur le Registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral COMPLERA.

Si vous allaitez ou prévoyez de le faire : les femmes qui prennent COMPLERA ou sont infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur nourrisson. Le ténofovir et l'emtricitabine peuvent passer dans le lait maternel et être assimilés par le bébé. Vous ne devriez pas allaiter en raison du risque de transmission du VIH à votre enfant. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Si vous avez une maladie cardiaque ou une coronaropathie, y compris un trouble du rythme cardiaque (prolongement du QT) ou des antécédents familiaux de troubles du rythme cardiaque (prolongement du QT) ou de décès soudain (cœur) chez un membre de votre famille de moins de 50 ans.)

Si vous souffrez d'autres maladies : Avisez votre médecin si vous avez d'autres maladies, surtout des problèmes de foie, dont l'hépatite B ou C, la pancréatite (inflammation du pancréas), avez ou êtes à risque de maladie des os ou des problèmes osseux connexes, avez des problèmes rénaux ou subissez un traitement de dialyse rénale, ou avez ou développez des sentiments de dépression.

Si vous prenez d'autres médicaments : certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'ils soient livrés sous ordonnance ou en vente libre, y compris les produits à base d'herbes médicinales et les compléments alimentaires (**voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Médicaments qui ne devraient pas être coadministrés avec COMPLERA :

- Si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent affecter vos reins et si vous n'en avez pas discuté avec votre médecin. Ne prenez pas COMPLERA.
- ATRIPLA, DESCOVY, EMTRIVA, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD, TRUVADA, VEMLIDY, VIREAD, Combivir (lamivudine/zidovudine), 3TC ou Heptovir (lamivudine), Kivexa (sulfate d'abacavir/lamivudine), HEPSERA, Trizivir (sulfate d'abacavir/lamivudine/zidovudine) et Triumeq (dolutégravir/sulfate d'abacavir/lamivudine) **ne doivent pas être utilisés avec ces médicaments.**
- Edurant, à moins d'une recommandation de votre médecin et vous prenez de la rifabutine avec COMPLERA

Si vous prenez un des médicaments suivants, parlez-en à votre médecin. Certains de ces médicaments peuvent être

obtenus sans ordonnance et certains d'entre eux peuvent être disponibles sous d'autres noms. Il est important que vous lisiez attentivement les notices qui sont fournies avec ces médicaments.

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de noms génériques (Marques)</u>
Antiacides (pour traiter les brûlures d'estomac conséquence du reflux gastrique)	aluminium hydroxyde de magnésium carbonate de calcium
Antimycobactériens : (pour traiter certaines infections bactériennes)	rifabutine
Agents antifongiques azolés	kétoconazole, fluconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole
Corticostéroïdes (pour traiter l'inflammation ou l'asthme)	fluticasone propionate (Advair Diskus ^{MD} , Cutivate ^{MD} , Flonase ^{MD} , Flovent Diskus ^{MD})
Antagonistes des récepteurs H₂ (pour traiter les ulcères d'estomac ou utilisés pour soulager les brûlures d'estomac conséquence du reflux gastrique)	cimétidine (Tagamet ^{MD}) famotidine (Pepcid ^{MD}) nizatidine (Axid AR ^{MD}) ranitidine (Zantac ^{MD})
Agents antiviraux contre l'hépatite C (pour traiter l'hépatite C)	lédipasvir/sofosbuvir (HARVONI ^{MD}) sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA ^{MD}) sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (VOSEVI ^{MC})
Antibiotiques macrolides (pour traiter les infections bactériennes)	clarithromycine (Biaxin ^{MD}) érythromycine (Benzamycin ^{MD} , AK Mycin ^{MD} , EES ^{MD} -200/400, EES-600, ERYC ^{MD} , Erythro-S ^{MD} , Erythro-ES ^{MD} , Erybid ^{MD} , PCE ^{MD})

Type de médicament

Exemples de noms génériques (Marques)

Analgésique narcotique méthadone (Methadol^{MD}, Metadol-D^{MD}, Cophylac^{MD} en gouttes)

Cette liste ne comprend pas tous les médicaments qui peuvent causer des problèmes si vous prenez COMPLERA. Assurez-vous de parler à votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

Gardez une liste complète de tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre, ainsi que de toutes les plantes médicinales que vous prenez, combien vous en prenez et à quelle fréquence vous les prenez. Mettez à jour votre liste quand vous prenez de nouveaux médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales ou si vous ne prenez plus certains d'entre eux ou si la posologie change. Remettez une copie de cette liste à tous vos médecins et pharmaciens **chaque** fois que vous les voyez ou que vous faites remplir une ordonnance. Votre médecin saura alors exactement quels sont les médicaments que vous prenez. À partir de ce moment-là, il ou elle peut déterminer la meilleure approche en matière de prescription.

USAGE INDIQUÉ DE CE MÉDICAMENT

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez COMPLERA. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Suivez attentivement les directives et le schéma posologique donnés par votre médecin. Suivez les instructions de votre médecin, exactement comme il est écrit sur l'étiquette. Mettez en place un programme de dosage et suivez-le attentivement.

Prenez toujours COMPLERA avec de la nourriture. Il faut absolument prendre COMPLERA avec des aliments qui contribuent à assurer l'absorption du médicament dans votre organisme. Une boisson contenant des protéines ne remplace pas un repas. À titre d'exemple, avec COMPLERA, il serait bien de prendre deux rôties avec un substitut de beurre, et 250 mL (8 onces) de lait à 2 % et 4 onces de jus de pommes. Pour atteindre les exigences requises en matière de nourriture, il existe d'autres options. Veuillez en parler avec votre médecin.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour vous réapprovisionner lorsque votre quantité de COMPLERA commence à s'épuiser. Cela est très important, car la quantité

de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Le virus risque alors de développer une résistance au COMPLERA et pourrait devenir plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous. Ne donnez COMPLERA à personne d'autre et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre.

Si vous prenez un antiacide (un médicament pour traiter les brûlures d'estomac contre le reflux gastrique, comme l'aluminium/hydroxyde de magnésium, le carbonate de calcium), prenez l'antiacide soit au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après COMPLERA. Si vous prenez un antagoniste des récepteurs H₂ (médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac, brûlures d'estomac ou de reflux gastrique, tels que la cimétidine, la famotidine, la nizatidine ou la ranitidine), prendre l'antagoniste des récepteurs H₂ au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après COMPLERA. Il est extrêmement important de ne pas prendre avec COMPLERA, les inhibiteurs de la pompe à protons (comme l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole, l'ésoméprazole) également utilisés pour ces pathologies.

Pour les patients prenant de la rifabutine, on recommande l'ajout d'un comprimé supplémentaire de 25 mg d'Edurant par jour à prendre avec COMPLERA, pour toute la durée de la coadministration de rifabutine.

Ne pas utiliser si le sceau du flacon est brisé ou manquant.

Posologie pour adultes :

- La dose habituelle de COMPLERA est d'un comprimé par voie orale (buccale) une fois par jour. À avaler avec beaucoup d'eau.
- **Il est important de toujours prendre COMPLERA avec des aliments** pour vous assurer que ce médicament est absorbé par votre organisme. Une boisson à teneur en protéines ne remplace pas des aliments. Consultez les instructions supplémentaires ci-dessus.

Surdosage :

En cas de surdosage, veuillez contacter un professionnel de la santé (p. ex., un médecin), les urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Comme pour tout autre médicament, COMPLERA doit être gardé hors de la portée des enfants.

Omission de dose :

Il est extrêmement important de prendre toutes les doses. Si vous oubliez de prendre une dose de COMPLERA dans les 12 heures du temps où elle est généralement prise, vous devez prendre COMPLERA avec des aliments dans les plus brefs délais, puis prendre la prochaine dose de COMPLERA à l'heure habituelle.

Si vous oubliez de prendre une dose de COMPLERA après plus de 12 heures de temps à l'heure à laquelle vous la prenez habituellement, attendez et prenez la prochaine dose de COMPLERA à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose suivante pour compenser une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents de COMPLERA sont les douleurs abdominales, la dépression, les maux de tête, les éruptions cutanées et les troubles du sommeil (y compris la difficulté à s'endormir).

D'autres effets secondaires sont entre autres des vomissements, des nausées, des gaz intestinaux, des vertiges, des réactions allergiques (y compris éruption cutanée, rougeur, irritation de la peau, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et difficulté à respirer), la somnolence, des rêves anormaux, des douleurs ou des sensations de gêne à l'estomac, des indigestions, des diarrhées, une décoloration de la peau (petite tache ou taches de rousseur), douleur, faiblesse, perte d'appétit, un gain de poids et la fatigue.

Des réactions cutanées et allergiques graves ont été signalées avec COMPLERA. Cessez de prendre COMPLERA et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une éruption cutanée et l'un des symptômes suivants :

- enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la bouche ou de la gorge, des yeux (conjonctivite), des mains ou des pieds;
- difficulté à respirer;
- présence de cloques, plaies à la bouche, fièvre;
- troubles hépatiques (hépatite) accompagnés de symptômes comme des douleurs à l'estomac, des nausées, des vomissements, un jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse);
- élévation du taux d'éosinophiles (type de globules blancs) dans le sang accompagnée de symptômes comme une peau rougie, de la fièvre et des ganglions lymphatiques hypertrophiés.

Lors de la prise de médicaments contre le VIH, des changements du système immunitaire (syndrome

inflammatoire de reconstitution immune) peuvent se produire. Votre système immunitaire peut être renforcé et commencer à lutter contre des infections qui se trouvaient dans votre organisme depuis longtemps, ou vous pouvez développer une maladie auto-immune selon laquelle votre système réagit à votre propre organisme, p.ex. maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), syndrome de Guillain-Barre (qui touche le système nerveux) ou polymyosite (qui touche les muscles) et cette maladie peut apparaître n'importe quand, parfois des mois après avoir commencé un traitement contre le VIH. Dans certains cas, les symptômes peuvent être graves; par conséquent, si vous faites beaucoup de température (fièvre) ou présentez des douleurs dans les articulations ou les muscles, des rougeurs, une éruption cutanée, une enflure, de la fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Les autres effets secondaires rapportés pour EMTRIVA et VIREAD sont les suivants :

- inflammation du pancréas
- essoufflement
- réaction allergique (voir ci-dessus)

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Rare	Effet : acidose lactique Symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême • Douleur musculaire inhabituelle • Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements • Sensation de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • Vertiges ou étourdissements • Rythme cardiaque rapide ou irrégulier 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
Très rare	Effet : Hépatotoxicité (graves troubles du foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
	(accumulation de graisses dans le foie) Symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
Très rare	Effet : poussées de l'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament Symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
Rare	Effet : problèmes rénaux Symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Vous pourriez être sujet(te) à une augmentation ou une diminution de la miction ainsi qu'à une fréquence accrue de la soif. • Vous pourriez être sujet(te) à des jambes ou des pieds enflés. • Vous pourriez vous sentir apathique et fatigué. 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓

L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Vous pourriez être sujet(te) à l'acidose lactique ou à de troubles hépatiques graves si vous avez une surcharge pondérale importante (obésité) ou si vous prenez

des analogues nucléosidiques, tels que COMPLERA, depuis longtemps.

On a aussi rapporté de la douleur et de la faiblesse musculaire, de la douleur aux os et le ramollissement des os (contribuant rarement aux fractures) en raison de ténofovir DF (un composant de COMPLERA).

Il y a eu d'autres effets secondaires chez les patients prenant EMTRIVA, Edurant ou VIREAD. Ceci n'est pas une liste exhaustive des effets secondaires. Si vous avez des questions concernant les effets secondaires, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Vous devez signaler tout symptôme nouveau ou persistant à votre médecin immédiatement. Votre médecin peut être en mesure de vous aider à contrôler ces effets secondaires.

CONDITIONS DE CONSERVATION

- Tenir COMPLERA et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- COMPLERA doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C (59–86 °F). Il devrait rester stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Ne pas tenir vos médicaments dans des endroits trop chauds ou froids.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Lorsque vous jetez des médicaments, veillez à ce qu'ils ne puissent pas être trouvés par des enfants.
- Gardez COMPLERA dans son contenant original et gardez le contenant hermétiquement fermé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **En ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789 ou**
 - **par la poste au :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant les effets indésirables sont disponibles sur le site Web de Medeffet^{MC} Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé sur le site Web : www.gilead.ca, ou en en faisant la demande auprès du promoteur, Gilead Sciences Canada, Inc. au : 1 866 207-4267

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : 23 mai 2018

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, DESCOVY^{MD}, EMTRIVA^{MD}, EPCLUSA^{MD}, GENVOYA^{MD}, HARVONI^{MD}, HEPSERA^{MD}, ODEFSEY^{MC}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, VEMLIDY^{MC}, VIREAD^{MD}, et VOSEVI^{MC} sont des marques de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Les autres marques mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2018 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e140115-GS-014