

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**VOCABRIA**

Comprimés de cabotégravir
Cabotégravir à 30 mg (sous forme de cabotégravir sodique)

^{Pr}**CABENUVA**

Cabotégravir en suspension injectable à libération prolongée

Cabotégravir à 200 mg/mL
(600 mg/3 mL et 400 mg/2 mL)

et

Rilpivirine en suspension injectable à libération prolongée

Rilpivirine à 300 mg/mL
(900 mg/3 mL et 600 mg/2 mL)

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC
75, rue Queen, bureau 1400
Montréal (Québec)
Canada
H3C 2N6

Date de l'autorisation initiale :
2020-03-18

Date de révision :
2023-11-22

Numéro de contrôle de la présentation : 277655

*©2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.*

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	2022-12
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2022-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-12
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-11
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose omise	2022-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles dépressifs	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions après l'injection	2022-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de résistance attribuable à l'arrêt du traitement	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées et d'hypersensibilité	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	2022-12

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	10
4.5 Dose omise	10
5 SURDOSAGE	14
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	15
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Femmes qui allaitent	20
7.1.3 Enfants	21
7.1.4 Personnes âgées	21

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	21
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	25
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	25
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	25
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	27
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	27
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	27
9.4	Interactions médicament-médicament.....	27
9.5	Interactions médicament-aliment.....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	34
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	36
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	43
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	43
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		44
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	44
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	45
14.1	Essais cliniques par indication.....	45
	Traitement de l'infection par le VIH de type 1 chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL).....	45
	Injections mensuelles : études FLAIR et ATLAS.....	45
	Injections tous les deux mois : étude ATLAS-2M.....	51
	Enfants de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg : étude MOCHA.....	58
15	MICROBIOLOGIE.....	58
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	63
17	MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE.....	64
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		65

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VOCABRIA (comprimés de cabotégravir) est indiqué, en association avec EDURANT (comprimés de rilpivirine), comme schéma complet de traitement de courte durée de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les patients âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg qui présentent une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL) :

- comme traitement préliminaire par voie orale afin d'évaluer la tolérance du patient à l'égard du cabotégravir avant d'amorcer le traitement par CABENUVA;
- comme traitement de relais à prise orale en cas d'omission d'une injection de CABENUVA.

CABENUVA (cabotégravir en suspension injectable à libération prolongée et rilpivirine en suspension injectable à libération prolongée) est indiqué :

- comme schéma complet de remplacement du schéma antirétroviral courant pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg qui présentent une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL).

1.1 Enfants

Enfants (≥ 12 ans à < 18 ans) : L'utilisation de VOCABRIA et de CABENUVA chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg est étayée par les données d'innocuité et pharmacocinétiques provisoires issues d'une étude non comparative et ouverte de phase 1/2 en cours, lors de laquelle le cabotégravir à prise orale et injectable et la rilpivirine à prise orale et injectable ont été administrés, chacun en tant qu'agent unique, en association avec d'autres antirétroviraux, ainsi que par les données pharmacocinétiques issues d'études portant sur l'administration de VOCABRIA, de CABENUVA et de rilpivirine à prise orale et injectable chez les adultes (voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants, 10.3 Pharmacocinétique et 14 ÉTUDES CLINIQUES; l'utilisation de la rilpivirine à prise orale est abordée dans la monographie d'EDURANT).

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VOCABRIA et de CABENUVA n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques menées sur VOCABRIA et CABENUVA ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent au traitement différemment des patients adultes de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

VOCABRIA et CABENUVA sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité au cabotégravir ou à la rilpivirine, à un ingrédient des formulations, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant des contenants. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

VOCABRIA est contre-indiqué en cas de prise d'inducteurs puissants de l'UGT1A1 ou de l'UGT1A9, qui comprennent les médicaments suivants (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) :

- la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, des anticonvulsivants;
- la rifampicine et la rifapentine, des antimycobactériens.

Avant de mettre en route un traitement par VOCABRIA, le professionnel de la santé doit savoir que l'administration concomitante de CABENUVA et de rifabutine est contre-indiquée.

Puisque VOCABRIA est pris en association avec des comprimés de rilpivirine, il faut consulter les renseignements thérapeutiques sur EDURANT pour prendre connaissance des autres contre-indications qui s'appliquent.

CABENUVA est contre-indiqué en association avec les médicaments suivants (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) :

- la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, des anticonvulsivants;
- la rifabutine, la rifampicine et la rifapentine, des antimycobactériens;
- la dexaméthasone à action générale (plus d'une seule dose), un glucocorticoïde;
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*) [voir 9.6 Interactions médicament- plante médicinale].

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Comme c'est le cas pour tous les médicaments antirétroviraux, le traitement doit être mis en route par un professionnel de la santé qui possède de l'expérience dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
- VOCABRIA et CABENUVA ne doivent pas être employés chez les patients qui présentent une résistance avérée ou soupçonnée au cabotégravir ou à la rilpivirine. Les mutations de résistance à la rilpivirine archivées au départ, jumelées à d'autres facteurs (VIH-1 de sous-type A6/A1 et/ou IMC ≥ 30 kg/m²), sont associées à un risque accru d'échec virologique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 14 ÉTUDES CLINIQUES).
- Étant donné que VOCABRIA est indiqué en association avec EDURANT comme schéma thérapeutique complet, il faut également consulter la monographie d'EDURANT.
- VOCABRIA peut aussi être utilisé en association avec EDURANT comme schéma thérapeutique préliminaire par voie orale avant d'amorcer le traitement par CABENUVA afin d'évaluer la tolérance du patient à l'égard du cabotégravir (voir **Tableau 1** et **Tableau 3**).
- Alternativement, le professionnel de la santé et le patient peuvent amorcer directement le traitement injectable par CABENUVA (voir **Tableau 2** et **Tableau 4**, pour les recommandations relatives à l'administration mensuelle et à l'administration tous les 2 mois, respectivement).
- Avant la mise en route du traitement par CABENUVA, le professionnel de la santé doit bien s'assurer que le patient accepte de se soumettre aux injections requises et l'informer de l'importance de respecter le calendrier d'administration prévu afin de favoriser le maintien de la suppression virale et de réduire les risques de rebond virologique et d'apparition d'une résistance en raison de doses omises (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- La date de la première injection initiale devient la date de traitement cible pour l'administration des injections subséquentes. La dose peut être administrée jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date de traitement cible (p. ex. si la date de traitement cible est le 12^e jour du mois, l'injection doit être faite entre le 5^e et le 19^e jour du même mois, quelle que soit la date à laquelle l'injection a été faite le mois précédent).
- En cas d'interruption du traitement (p. ex. en cas d'omission d'une injection ou de recours à un traitement de relais à prise orale; voir **Tableau 6**), la date à laquelle les injections sont reprises devient la nouvelle date de traitement cible.
- Les injections de cabotégravir et de rilpivirine doivent être administrées lors de la même visite en deux points d'injection distincts du muscle fessier.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg :

Lorsqu'un traitement préliminaire par voie orale est prescrit, l'administration de CABENUVA comprend trois phases distinctes :

- une phase de traitement préliminaire par voie orale associant VOCABRIA à EDURANT
- une phase d'injections initiales de CABENUVA (3 mL)
- une phase d'injections subséquentes de CABENUVA (3 mL tous les deux mois ou 2 mL une fois par mois).

Le traitement par CABENUVA peut aussi être amorcé directement. Consulter les schémas recommandés pour l'administration mensuelle et l'administration tous les deux mois ci-dessous (voir **Tableau 2** et **Tableau 4**).

Traitement préliminaire par voie orale

La posologie recommandée pour VOCABRIA est d'un comprimé une fois par jour à prendre par voie orale en même temps qu'un comprimé d'EDURANT (rilpivirine), avec un repas.

Il est recommandé de prendre VOCABRIA pendant environ un mois (au moins 28 jours) avant les injections initiales de CABENUVA afin d'évaluer la tolérance du patient à l'égard du cabotégravir. Les dernières doses orales de VOCABRIA et d'EDURANT devront être prises le jour de l'administration des injections initiales de CABENUVA (voir le schéma posologique recommandé pour l'administration par voie orale au **Tableau 1**).

Tout patient qui estime qu'il ne pourra pas recevoir l'injection de CABENUVA dans les 7 jours qui précèdent ou qui suivent la date prévue au calendrier peut prendre VOCABRIA en association avec EDURANT, une fois par jour, comme solution de rechange. Il pourra remplacer ainsi jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives prévues au calendrier qu'il aura sautées (voir **Tableau 6**).

Après le traitement préliminaire par voie orale, ou lorsque le traitement par CABENUVA est amorcé directement, deux calendriers d'administration sont possibles : une fois par mois ou tous les deux mois.

Administration des injections intramusculaires une fois par mois

Injections initiales (trousse d'administration de solutions injectables à 3 mL)

Il faut commencer les injections le dernier jour du traitement préliminaire par voie orale (voir **Tableau 1**). Lorsque le traitement par CABENUVA est amorcé directement, il faut commencer les injections le dernier jour du traitement antirétroviral précédent (voir **Tableau 2**). Les doses recommandées pour les injections initiales de CABENUVA sont les suivantes : une injection intramusculaire (i.m.) unique de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et une injection i.m. unique de 3 mL (900 mg) de rilpivirine. Les injections subséquentes doivent commencer 1 mois après les injections initiales.

Injections subséquentes (trousse d'administration de solutions injectables à 2 mL)

Les doses recommandées pour les injections subséquentes de CABENUVA qui commencent 1 mois après les injections initiales (voir **Tableau 1** ou **Tableau 2**, selon le cas), sont les suivantes : une injection i.m. unique de 2 mL (400 mg) de cabotégravir et une injection i.m. unique de 2 mL (600 mg) de rilpivirine, administrées une fois par mois. CABENUVA peut être administré jusqu'à 7 jours avant ou après la date d'injection prévue au calendrier (voir **Tableau 6**).

Tableau 1 Schéma d'administration mensuelle recommandé lorsqu'un traitement préliminaire par voie orale est prescrit

TRAITEMENT PRÉLIMINAIRE PAR VOIE ORALE	INJECTIONS I.M. INITIALES	INJECTIONS I.M. SUBSÉQUENTES
Le mois précédant les injections*	Le 1 ^{er} mois**	À partir du 2 ^e mois
<u>VOCABRIA</u> 1 comprimé de cabotégravir à 30 mg, 1 fois par jour	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 2 mL (400 mg) de cabotégravir et
<u>EDURANT</u> 1 comprimé de rilpivirine à 25 mg, 1 fois par jour	1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine	1 injection de 2 mL (600 mg) de rilpivirine

I.M. : injection intramusculaire

* Pendant au moins 28 jours.

** Les dernières doses orales de VOCABRIA et d'EDURANT doivent être prises le même jour que les injections initiales de CABENUVA.

Tableau 2 Schéma d'administration mensuelle recommandé lorsque le traitement par CABENUVA est amorcé directement

INJECTIONS I.M. INITIALES	INJECTIONS I.M. SUBSÉQUENTES
Le 1 ^{er} mois	À partir du 2 ^e mois
<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 2 mL (400 mg) de cabotégravir et 1 injection de 2 mL (600 mg) de rilpivirine

Administration des injections intramusculaires tous les deux mois

Injections initiales (trousse d'administration de solutions injectables à 3 mL)

Il faut commencer les injections le dernier jour du traitement préliminaire par voie orale (voir **Tableau 3**). Lorsque le traitement par CABENUVA est amorcé directement, il faut commencer les injections le dernier jour du traitement antirétroviral précédent (voir **Tableau 4**). Les doses recommandées pour les injections initiales de CABENUVA sont les suivantes : une injection i.m. unique de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et une injection i.m. unique de 3 mL (900 mg) de rilpivirine.

Un mois plus tard, il faut administrer une deuxième série d'injections initiales de 3 mL, ce qui peut être fait jusqu'à 7 jours avant ou après la date d'injection prévue au calendrier (voir **Tableau 3** ou **Tableau 4**, selon le cas).

Injections subséquentes (trousse d'administration de solutions injectables à 3 mL)

Les doses recommandées pour les injections subséquentes de CABENUVA, à administrer après les injections initiales, sont les suivantes : une injection i.m. unique de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et une injection i.m. unique de 3 mL (900 mg) de rilpivirine (voir **Tableau 3** ou **Tableau 4**, selon le cas).

CABENUVA peut être administré jusqu'à 7 jours avant ou après la date d'injection prévue au calendrier (voir **Tableau 3** ou **Tableau 4**, selon le cas).

Tableau 3 Schéma d'administration tous les deux mois recommandé lorsqu'un traitement préliminaire par voie orale est prescrit

TRAITEMENT PRÉLIMINAIRE PAR VOIE ORALE	INJECTIONS I.M. INITIALES	INJECTIONS I.M. SUBSÉQUENTES
Le mois précédant les injections*	Les 1 ^{er} ** et 2 ^e mois	Le 4 ^e mois et tous les 2 mois par la suite
<u>VOCABRIA</u> 1 comprimé de cabotégravir à 30 mg, 1 fois par jour	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine
<u>EDURANT</u> 1 comprimé de rilpivirine à 25 mg, 1 fois par jour		

I.M. : injection intramusculaire

* Pendant au moins 28 jours

** Les dernières doses orales de VOCABRIA et d'EDURANT doivent être prises le même jour que les injections initiales de CABENUVA.

^a Les injections initiales doivent être administrées à un mois d'intervalle.

Tableau 4 Schéma d'administration tous les deux mois recommandé lorsque le traitement par CABENUVA est amorcé directement

INJECTIONS I.M. INITIALES	INJECTIONS I.M. SUBSÉQUENTES
Les 1 ^{er} et 2 ^e mois*	À partir du 4 ^e mois
<p><u>CABENUVA</u></p> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine	<p><u>CABENUVA</u></p> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine



I.M. : injection intramusculaire

* Administration des deux premières injections à un mois d'intervalle, puis une fois tous les deux mois à partir de la troisième injection.

Recommandations posologiques pour le passage des injections mensuelles aux injections tous les deux mois

Pour le passage d'un schéma d'administration à l'autre, voir le **Tableau 5**.

Tableau 5 Schéma posologique recommandé pour le passage des injections mensuelles aux injections tous les deux mois ou vice-versa

Des injections mensuelles	PASSAGE 	Aux injections tous les 2 mois
<p><u>CABENUVA</u></p> 1 injection de 2 mL (400 mg) de cabotégravir et 1 injection de 2 mL (600 mg) de rilpivirine		1 mois après la dernière dose mensuelle, puis tous les 2 mois par la suite <p><u>CABENUVA</u></p> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine
Aux injections mensuelles	PASSAGE 	Des injections tous les 2 mois
Deux mois après la dernière dose administrée tous les 2 mois, puis tous les mois par la suite <p><u>CABENUVA</u></p> 1 injection de 2 mL (400 mg) de cabotégravir et 1 injection de 2 mL (600 mg) de rilpivirine		<p><u>CABENUVA</u></p> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de VOCABRIA et de CABENUVA n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques menées sur VOCABRIA et CABENUVA ne comprenaient pas un nombre suffisant de

patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent au traitement différemment des patients adultes de moins de 65 ans. En règle générale, la prudence s'impose lors de l'administration de VOCABRIA et de CABENUVA à une personne âgée, étant donné que la fréquence des atteintes cardiaque, rénale et hépatique ainsi que celle des maladies concomitantes et de la polythérapie augmentent avec l'âge.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de VOCABRIA ou de CABENUVA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (score correspondant à la classe A ou B de Child-Pugh). VOCABRIA et CABENUVA n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh); la prudence s'impose donc lors de l'administration de VOCABRIA et de CABENUVA à ces patients (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie de VOCABRIA ou de CABENUVA n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 30 et < 90 mL/min). Aucun ajustement de la posologie de VOCABRIA n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale sévère (ClCr ≥ 15 et < 30 mL/min chez un patient non dialysé). CABENUVA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une atteinte rénale sévère ou une néphropathie terminale (ClCr < 30 mL/min) ni chez les patients sous dialyse; une surveillance plus étroite des effets indésirables est recommandée (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

4.4 Administration

Injections intramusculaires de CABENUVA

Les injections doivent être administrées par un professionnel de la santé. L'administration d'une dose complète de CABENUVA consiste en deux injections : une injection de cabotégavir et une injection de rilpivirine. Veuillez consulter le mode d'emploi pour prendre connaissance des directives d'administration complètes avec illustrations. Suivez attentivement ces instructions lorsque vous préparez la suspension injectable pour éviter toute perte de liquide.

Les injections de CABENUVA ne doivent être administrées que dans le muscle fessier. Il ne faut utiliser aucun autre mode d'administration. Les injections de cabotégavir et de rilpivirine doivent être administrées lors de la même visite en deux points distincts du muscle fessier. Il est recommandé de faire ces injections dans le muscle moyen fessier. Il faut tenir compte de l'indice de masse corporelle (IMC) du patient afin de choisir une aiguille suffisamment longue pour atteindre le muscle fessier. Dans le cas des patients ayant un IMC plus élevé (plus de 30 kg/m^2), il pourrait être nécessaire d'utiliser des aiguilles plus longues (non fournies dans la trousse d'administration) pour s'assurer que les injections sont faites dans le muscle et non sous la peau.

4.5 Dose omise

Comprimé de VOCABRIA ou d'EDURANT omis

Si le patient oublie une dose de VOCABRIA ou d'EDURANT et qu'il reste plus de 12 heures avant la prise de la dose suivante, il doit prendre la dose oubliée dès qu'il constate cet oubli. S'il reste 12 heures ou

moins avant la prise de la prochaine dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et revenir au schéma posologique habituel.

Injection de CABENUVA omise

Il est vivement recommandé de respecter le calendrier d'injections de CABENUVA. Le patient qui ne reçoit pas une injection prévue au calendrier doit faire l'objet d'une réévaluation clinique visant à déterminer si la reprise des injections est appropriée. Voir les recommandations posologiques relatives aux injections omises au **Tableau 6**, au **Tableau 7** et au **Tableau 8**.

Tableau 6 Schéma d'administration mensuelle : recommandations en cas d'omission d'une injection

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandations pour le traitement de relais à prise orale
1 mois et 7 jours ou moins	Poursuivre les injections de 2 mL (400 mg) de cabotégravir et de 2 mL (600 mg) de rilpivirine.
Plus de 1 mois et 7 jours	<u>Omissions d'injection prévues</u> Tout patient qui estime qu'il ne pourra pas recevoir une injection dans les 7 jours qui précèdent ou qui suivent la date prévue au calendrier doit entreprendre un traitement oral (1 comprimé VOCABRIA et 1 comprimé EDURANT 1 fois par jour), dont la première dose devra être administrée environ 1 mois après les dernières injections. Les injections doivent être reprises le jour où sont administrées les dernières doses orales. Il est possible d'instaurer un traitement oral pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives. Alternativement, tout autre schéma thérapeutique à base d'antirétroviraux complètement suppressifs par voie orale peut être utilisé jusqu'à la reprise des injections. Dans les cas de traitement par voie orale qui dépasserait deux mois, il est recommandé d'opter pour un schéma thérapeutique par voie orale de rechange.
Plus de 1 mois et 7 jours	<u>Omissions d'injection involontaires</u> Si un patient omet ou reporte une injection mensuelle de plus de 7 jours et qu'il n'a pas reçu de traitement oral, il doit faire l'objet d'une réévaluation clinique visant à déterminer si la reprise des injections est appropriée (par exemple, vérifier l'engagement du patient à respecter le calendrier d'administration et envisager de retester la charge virale par le titre d'ARN du VIH-1).
Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandations pour la reprise des injections
2 mois ou moins	Si l'état clinique du patient le permet, reprendre les injections de 2 mL (400 mg) de cabotégravir et de 2 mL (600 mg) de rilpivirine le plus tôt possible. Si le patient suivait un traitement oral, il faut reprendre les injections le jour où sont administrées les dernières doses orales.

Plus de 2 mois	Si l'état clinique du patient le permet, reprendre les injections de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et de 3 mL (900 mg) de rilpivirine, puis suivre le calendrier d'injections mensuelles de 2 mL (400 mg) de cabotégravir et de 2 mL (600 mg) de rilpivirine. Si le patient suivait un traitement oral, il faut reprendre les injections le jour où sont administrées les dernières doses orales.
-----------------------	---

Tableau 7 Schéma d'administration tous les deux mois : recommandations en cas d'omission de la 2^e injection initiale

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandations pour le traitement de relais à prise orale
1 mois et 7 jours ou moins	Administrer la 2 ^e injection initiale de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et de 3 mL (900 mg) de rilpivirine.
Plus de 1 mois et 7 jours	<p>Il est fortement recommandé d'instaurer un calendrier d'injections tous les deux mois uniquement si le patient est en mesure de se présenter aux deux premiers rendez-vous pour recevoir les injections initiales.</p> <p>Tout patient qui estime qu'il ne pourra pas recevoir la 2^e injection initiale dans les 7 jours qui précèdent ou qui suivent la date prévue au calendrier doit entreprendre un traitement oral (1 comprimé VOCABRIA et 1 comprimé EDURANT 1 fois par jour) d'une durée maximale de 2 mois, dont la première dose devra être administrée environ 1 mois après la 1^{re} injection initiale. Les injections doivent être reprises le jour où sont administrées les dernières doses orales. Alternativement, tout autre schéma thérapeutique à base d'antirétroviraux complètement suppressifs par voie orale peut être utilisé jusqu'à la reprise des injections. Dans les cas de traitement par voie orale qui dépasserait deux mois, il est recommandé d'opter pour un schéma thérapeutique par voie orale de rechange.</p> <p>Si un traitement oral n'est pas entrepris, le patient doit faire l'objet d'une réévaluation clinique visant à déterminer si la reprise des injections est appropriée (p. ex. vérifier l'engagement du patient à respecter le calendrier d'administration et envisager de retester la charge virale par le titre d'ARN du VIH-1).</p>
Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandations pour la reprise des injections
2 mois ou moins	Si l'état clinique du patient le permet, reprendre les injections de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et de 3 mL (900 mg) de rilpivirine le plus tôt possible, puis suivre le calendrier d'injections tous les deux mois.
Plus de 2 mois	Si l'état clinique du patient le permet, reprendre le traitement en administrant 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine, suivies un mois plus tard de 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et de 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine. Suivre ensuite le calendrier d'injections tous les deux mois.

Tableau 8 Schéma d'administration tous les deux mois : recommandations en cas d'omission d'une injection subséquente

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandations pour le traitement de relais à prise orale
2 mois et 7 jours ou moins	Poursuivre les injections de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et de 3 mL (900 mg) de rilpivirine.
Plus de 2 mois et 7 jours	<p><u>Omissions d'injection prévues</u></p> <p>Tout patient qui estime qu'il ne pourra pas recevoir une injection dans les 7 jours qui précèdent ou qui suivent la date prévue au calendrier doit entreprendre un traitement oral (1 comprimé VOCABRIA et 1 comprimé EDURANT 1 fois par jour), dont la première dose devra être administrée environ 2 mois après les dernières injections. Les injections doivent être reprises le jour où sont administrées les dernières doses orales. Il est possible d'instaurer un traitement oral pendant une durée maximale de 2 mois. Alternativement, tout autre schéma thérapeutique à base d'antirétroviraux complètement suppressifs par voie orale peut être utilisé jusqu'à la reprise des injections. Dans les cas de traitement par voie orale qui dépasserait deux mois, il est recommandé d'opter pour un schéma thérapeutique par voie orale de rechange.</p>
Plus de 2 mois et 7 jours	<p><u>Omissions d'injection involontaires</u></p> <p>Si un patient omet ou reporte une injection de plus de 7 jours et qu'il n'a pas reçu de traitement oral, il doit faire l'objet d'une réévaluation clinique visant à déterminer si la reprise des injections est appropriée (par exemple, vérifier l'engagement du patient à respecter le calendrier d'administration et envisager de retester la charge virale par le titre d'ARN du VIH-1).</p>
Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandations pour la reprise des injections
3 mois ou moins	Si l'état clinique du patient le permet, reprendre les injections de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et de 3 mL (900 mg) de rilpivirine le plus tôt possible. Si le patient suivait un traitement oral, il faut reprendre les injections le jour où sont administrées les dernières doses orales. Suivre ensuite le calendrier d'injections tous les deux mois.
Plus de 3 mois	Si l'état clinique du patient le permet, reprendre le traitement en administrant 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine, suivies un mois plus tard de 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et de 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine. Si le patient suivait un traitement oral, il faut reprendre les injections le jour où sont administrées les dernières doses orales. Suivre ensuite le calendrier d'injections tous les deux mois.

5 SURDOSAGE

Symptômes et signes

Il existe peu de données sur le surdosage de cabotégravir ou de rilpivirine.

Traitement

Il n'y a pas de traitement particulier connu contre une surdose de cabotégravir ou de rilpivirine. En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu.

Dans le cas de CABENUVA, il s'agit entre autres de surveiller les signes vitaux et l'électrocardiogramme (ECG) [intervalle QT] et d'observer l'état clinique du patient. Étant donné que le cabotégravir et la rilpivirine se lient fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés en proportion importante par dialyse. Lorsqu'on évalue les besoins thérapeutiques et le rétablissement du patient, il faut tenir compte de l'exposition prolongée au cabotégravir et à la rilpivirine (composants de CABENUVA) après une injection.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 9 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Formes posologiques/ concentrations/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 30 mg de cabotégravir (sous forme de cabotégravir sodique)	Hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane
Intramusculaire	Suspension injectable à libération prolongée / cabotégravir à 600 mg/3 mL	Cabotégravir : Mannitol, polysorbate 20, polyéthylène glycol (PEG) 3350, eau pour injection
	Suspension injectable à libération prolongée / rilpivirine à 900 mg/3 mL	Rilpivirine : acide citrique monohydraté, glucose monohydraté, poloxamère 338, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour injection
Intramusculaire	Suspension injectable à libération prolongée / cabotégravir à 400 mg/2 mL	
	Suspension injectable à libération prolongée / rilpivirine à 600 mg/2 mL	

Formes posologiques

Les comprimés VOCABRIA sont pelliculés, de forme ovale et blancs, et portent l'inscription « SV CTV » gravée d'un côté. Un comprimé pelliculé contient 30 mg de cabotégravir (soit l'équivalent de 31,62 mg de cabotégravir sodique).

Les trousse CABENUVA contiennent du cabotégravir à 200 mg/mL sous la forme d'une suspension injectable à libération prolongée de couleur blanche tirant sur le rose pâle qui s'écoule librement et de la rilpivirine à 300 mg/mL sous la forme d'une suspension injectable à libération prolongée de couleur blanche tirant sur le blanc cassé.

Emballage

Les comprimés VOCABRIA sont conditionnés dans des flacons blancs de polyéthylène haute densité (PEHD) munis de bouchons à l'épreuve des enfants. Un flacon contient 30 comprimés pelliculés.

CABENUVA est fourni dans des trousse d'administration de solutions injectables à 2 ou 3 mL. Une trousse renferme une suspension injectable de cabotégravir à libération prolongée à 200 mg/mL et une suspension injectable de rilpivirine à libération prolongée à 300 mg/mL. Plus précisément :

La trousse d'administration de la solution injectable de CABENUVA à 2 mL contient :

- un (1) flacon unidose de 2 mL de suspension injectable de cabotégravir à libération prolongée muni d'un capuchon amovible gris foncé et renfermant 400 mg de cabotégravir;
- un (1) flacon unidose de 2 mL de suspension injectable de rilpivirine à libération prolongée muni d'un capuchon amovible gris pâle et renfermant 600 mg de rilpivirine.

La trousse d'administration de la solution injectable de CABENUVA à 3 mL contient :

- un (1) flacon unidose de 3 mL de suspension injectable de cabotégravir à libération prolongée muni d'un capuchon amovible orange et renfermant 600 mg de cabotégravir;
- un (1) flacon unidose de 3 mL de suspension injectable de rilpivirine à libération prolongée muni d'un capuchon amovible jaune et renfermant 900 mg de rilpivirine.

Chaque trousse d'administration de solutions injectables à 2 ou 3 mL contient également 2 seringues, 2 adaptateurs de flacon et 2 aiguilles pour injection intramusculaire (calibre 23, 3,81 cm [1,5 po]). Les bouchons des flacons ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas avec les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les antécédents de résistance doivent orienter l'utilisation de VOCABRIA ou de CABENUVA. Ces traitements ne doivent pas être employés chez les patients présentant une résistance avérée ou soupçonnée au cabotégravir ou à la rilpivirine.

Les patients qui reçoivent VOCABRIA ou CABENUVA ou tout autre traitement antirétroviral peuvent tout de même contracter des infections opportunistes ou présenter d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Ils doivent par conséquent demeurer sous l'étroite surveillance clinique de médecins expérimentés dans le traitement de ces affections associées au VIH.

Caractéristiques initiales et pharmacocinétiques associées à un échec virologique

Les résultats d'analyses multivariées indiquent que les caractéristiques initiales qui suivent pourraient être associées à un risque accru d'échec virologique lorsque le patient en présente au moins deux : mutations de résistance à la rilpivirine archivées, VIH-1 de sous-type A6/A1 et/ou IMC ≥ 30 kg/m². Chez les patients dont les antécédents de traitement sont incomplets ou incertains et qui n'ont pas fait l'objet d'une analyse des mutations de résistance avant le début du traitement, la prudence est de mise en cas d'IMC ≥ 30 kg/m² et/ou de VIH-1 de sous-type A6/A1 (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, Analyse *a posteriori*).

Troubles dépressifs

Des troubles dépressifs (incluant humeur déprimée, dépression, dysphorie, dépression majeure, altération de l'humeur, pensées négatives, tentative de suicide et idées suicidaires) ont été signalés lors de l'utilisation de CABENUVA ou de chacun des médicaments (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients présentant des symptômes dépressifs doivent être promptement évalués afin de déterminer si ces symptômes sont liés à CABENUVA et, le cas échéant, si les risques liés à la poursuite du traitement l'emportent sur ses bienfaits.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité, se manifestant par une élévation des transaminases sériques, ont été signalés chez des patients sous cabotégravir qui avaient ou non une maladie hépatique préexistante avérée ou qui présentaient d'autres facteurs de risque identifiables (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Des effets indésirables hépatiques ont été signalés chez des patients recevant des traitements contenant de la rilpivirine administrée par voie orale. Les patients atteints d'une hépatite B ou C sous-jacente ou ayant un taux de transaminases très élevé avant l'instauration du traitement peuvent présenter un risque accru d'élévation du taux de transaminases ou d'accentuation d'une élévation préexistante. Quelques cas de toxicité hépatique ont été signalés chez des patients adultes qui recevaient un traitement comprenant de la rilpivirine administrée par voie orale, mais qui n'avaient aucune maladie hépatique préexistante ni d'autres facteurs de risque identifiables.

Il est recommandé de surveiller les résultats des épreuves de la fonction hépatique, et il faut cesser le traitement par VOCABRIA ou CABENUVA dès lors qu'une hépatotoxicité est soupçonnée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Propriétés associées à la longue durée d'action de CABENUVA et Risque de résistance attribuable à l'arrêt du traitement).

Propriétés associées à la longue durée d'action de CABENUVA

Une concentration résiduelle de cabotégravir et de rilpivirine peut persister dans la circulation générale pendant une période prolongée (jusqu'à 12 mois au moins) après les injections. Il faut tenir compte des propriétés associées à la longue durée d'action des injections de cabotégravir et de rilpivirine en cas d'arrêt du traitement par CABENUVA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Perte de réponse virologique en raison d'interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de VOCABRIA ou de CABENUVA avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement importantes, dont certaines interactions susceptibles de provoquer une perte de l'effet thérapeutique de VOCABRIA et/ou de CABENUVA et l'apparition éventuelle d'une résistance virale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Lorsqu'il est administré suivant la posologie recommandée pour la voie orale, soit 25 mg une fois par jour, EDURANT n'est pas associé à un effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc (voir 10.2 Pharmacodynamie). Les concentrations plasmatiques de la rilpivirine mesurées après les injections sont comparables à celles mesurées durant le traitement par EDURANT, qui n'a pas allongé l'intervalle QTc. Chez des sujets en santé, la rilpivirine administrée par voie orale à raison de 75 mg une fois par jour (3 fois la dose contenue dans EDURANT) et de 300 mg une fois par jour (12 fois la dose contenue dans EDURANT) a allongé l'intervalle QTc sur l'ECG (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 10.2 Pharmacodynamie).

CABENUVA doit être utilisé avec prudence s'il est administré en concomitance avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes. Consulter 9.4 Interactions médicament-médicament, **Tableau 13** pour savoir comment prévenir ou prendre en charge ces interactions médicamenteuses importantes possibles et connues, y compris les recommandations posologiques. Tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par VOCABRIA ou CABENUVA; passer en revue les médicaments utilisés conjointement pendant le traitement par VOCABRIA ou CABENUVA.

Réactions après l'injection

Au cours des études cliniques, de graves réactions survenues dans les minutes qui ont suivi l'injection de la rilpivirine ont été signalées, notamment : dyspnée, bronchospasme, agitation, crampes abdominales, rash ou urticaire, étourdissements, bouffées congestives, transpiration, engourdissement de la bouche, présyncope et fluctuations de la pression artérielle, et douleur (p. ex. au dos et à la poitrine). Ces manifestations ont été rapportées chez moins de 0,5 % des sujets et ont commencé à se résorber quelques minutes après l'injection; certains patients ont reçu un traitement de soutien. Ces manifestations pourraient être associées à une administration intraveineuse accidentelle survenue durant l'administration intramusculaire.

Il faut suivre à la lettre le mode d'emploi pour préparer et administrer CABENUVA. Avant l'administration, il faut ramener la température des flacons à la température ambiante. Il convient d'injecter la suspension lentement et de prendre les précautions nécessaires afin d'éviter une administration intraveineuse accidentelle. Après l'injection, garder les patients en observation durant une courte période (environ 10 minutes). En cas de réaction survenant après l'injection, surveiller le patient et le traiter selon les indications cliniques.

Risque de résistance attribuable à l'arrêt du traitement

Il importe de bien s'assurer que le patient accepte de se soumettre aux injections requises, car le non-respect du calendrier d'administration prévu pourrait mener à une perte de la réponse virologique et à l'apparition d'une résistance. Il est essentiel d'adopter un schéma de traitement antirétroviral de rechange complètement suppressif afin de réduire au minimum le risque de résistance virale. Ce schéma doit être instauré au plus tard 1 mois après l'administration des dernières injections de CABENUVA si le patient recevait les injections une fois par mois, et au plus tard 2 mois après l'administration des

dernières injections de CABENUVA si le patient recevait les injections tous les deux mois. Il faut faire passer le patient à un schéma thérapeutique de rechange dans les plus brefs délais si l'on soupçonne un échec virologique (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Réactions cutanées et d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées à des inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase (ITBI). Elles étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes constitutionnels et, parfois, un dysfonctionnement organique, y compris une atteinte hépatique. Il faut cesser immédiatement le traitement par VOCABRIA, CABENUVA ou tout autre agent suspect dès l'apparition de signes ou de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité.

Lors de la surveillance post-commercialisation, des réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères ont été signalées avec des schémas thérapeutiques contenant la rilpivirine administrée par voie orale, y compris des cas de réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS). Alors que certaines réactions cutanées s'accompagnaient de symptômes constitutionnels comme la fièvre, d'autres réactions cutanées étaient associées à des dysfonctionnements organiques, y compris des hausses des valeurs biochimiques sériques de la fonction hépatique. Durant les études cliniques de phase 3 sur la rilpivirine administrée par voie orale, des éruptions cutanées liées au traitement de gravité de grade 2 ou plus ont été signalées chez 3 % des patients. Aucun cas d'éruption cutanée de grade 4 n'a été rapporté (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

En présence de signes ou de symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité sévères (y compris, sans s'y limiter : éruption cutanée sévère ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, cloques ou desquamation de la peau, atteinte de la muqueuse [cloques ou lésions buccales], conjonctivite, œdème du visage, hépatite, éosinophilie, œdème de Quincke, difficulté à respirer), il convient de cesser immédiatement l'administration de VOCABRIA ou de CABENUVA. Il faut surveiller l'état clinique, y compris les paramètres de laboratoire, dont les taux de transaminases hépatiques, et instaurer un traitement approprié.

Pour obtenir des renseignements sur les propriétés associées à la longue durée d'action de CABENUVA, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Il faut commencer par un traitement préliminaire par voie orale avant d'administrer CABENUVA afin de repérer les patients pouvant être exposés à un risque de réaction d'hypersensibilité (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du cabotégravir et/ou de la rilpivirine sur la fertilité de l'homme ou de la femme. Les études chez l'animal révèlent l'absence d'effet du cabotégravir ou de la rilpivirine sur la fertilité des mâles et des femelles.

Lorsqu'il a été administré par voie orale à des rats mâles et femelles à des doses entraînant une exposition (aire sous la courbe; ASC) supérieure à 20 fois celle observée avec la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), soit 30 mg par voie orale ou 400 mg par injection i.m., le cabotégravir n'a pas entraîné d'effets indésirables sur les organes reproducteurs des mâles ou des

femelles ni sur la spermatogénèse, et aucun effet indésirable fonctionnel sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé.

Chez le rat, aucun effet indésirable sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé chez les sujets qui ont reçu des doses de rilpivirine associées à des taux d'exposition > 28 fois ceux observés avec la DMRH, soit 25 mg par voie orale 1 fois par jour ou 600 mg par injection i.m. mensuelle.

- **Reproduction**

Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse (Antiretroviral Pregnancy Registry) : Un registre a été établi afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les femmes enceintes infectées par le VIH ayant été exposées à VOCABRIA, à CABENUVA ou à d'autres antirétroviraux. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1 800 258-4263

Télécopieur : 1 800 800-1052

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

VOCABRIA et CABENUVA n'ont pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Les données sur l'emploi de CABENUVA durant la grossesse chez l'humain sont insuffisantes pour permettre d'évaluer adéquatement le risque d'anomalie congénitale et de fausse couche associé au médicament. Bien qu'il n'existe pas suffisamment de données chez l'humain pour évaluer le risque d'anomalie du tube neural associé à l'exposition à CABENUVA durant la grossesse, de telles anomalies ont été rapportées avec le dolutégravir, un autre inhibiteur de l'intégrase. VOCABRIA et CABENUVA ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte à moins que les bienfaits éventuels pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Cabotégravir

Les études menées sur les effets toxiques sur la reproduction chez les rates gravides ont démontré que le cabotégravir traverse la barrière placentaire et que sa présence peut être décelée dans les tissus fœtaux. Le cabotégravir ne s'est pas révélé tératogène dans les études menées chez des rates et des lapines gravides; en revanche, chez les rates, il a entraîné une diminution du poids fœtal, a retardé la mise bas et a été associé à une augmentation des mortinaissances et des décès survenant immédiatement après la naissance (mortalité néonatale) lorsqu'il a été administré à des doses entraînant un taux d'exposition supérieur à celui associé aux doses thérapeutiques. La pertinence de ces observations en ce qui concerne la grossesse chez l'humain n'a pas été établie.

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé après l'administration orale de cabotégravir à des lapines gravides à des doses associées à des taux d'exposition pouvant atteindre 0,66 fois ceux observés avec la DMRH de 30 mg. Chez le rat, des anomalies de la croissance fœtale (diminution du gain de poids corporel) ont été observées à des taux d'exposition correspondant à 28 fois ceux observés avec la DMRH.

Dans des études sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, le cabotégravir, à des taux d'exposition correspondant à 28 fois ceux observés avec la DMRH de 30 mg par voie orale ou 400 mg par voie i.m., a été associé à un retard de la mise bas, à une augmentation des mortinaissances et de la mortalité néonatale immédiatement après la naissance. Dans une étude d'allaitement croisé, des effets similaires sur les mortinaissances et la mortalité néonatale précoce ont été observés chez les ratons nés d'une mère ayant reçu du cabotégravir, mais nourris dès la naissance par une mère du groupe témoin. Aucun effet sur la survie néonatale n'a été observé chez les ratons du groupe témoin nourris dès la naissance par une mère ayant reçu du cabotégravir. L'administration d'une plus faible dose de cabotégravir (à des taux d'exposition > 10 fois ceux observés avec la DMRH de 30 mg par voie orale ou 400 mg par voie i.m.) n'a pas été associée à un retard de la mise bas ou à une mortalité néonatale chez le rat. Il n'y a eu aucun effet sur la survie des fœtus mis au monde par césarienne, que ce soit dans les études menées chez le lapin ou celles menées chez le rat.

Rilpivirine

Aucun effet toxicologique significatif n'a été observé lors des études sur la toxicité embryo-fœtale menées sur la rilpivirine chez le rat et le lapin à des taux d'exposition ≥ 12 fois (chez les rates) et ≥ 57 fois (chez les lapines) ceux observés chez des patients infectés par le VIH-1 après l'administration de la DMRH (25 mg par voie orale 1 fois par jour ou injection i.m. mensuelle de 600 mg). Lors d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture soumise à des taux d'exposition maternelle ≥ 51 fois ceux observés chez des patients infectés par le VIH-1 après l'administration de la DMRH (25 mg par voie orale 1 fois par jour ou injection i.m. mensuelle de 600 mg).

La rilpivirine administrée par voie orale en association avec un traitement de fond a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de 19 femmes enceintes au cours de leurs deuxième et troisième trimestres de grossesse et du post-partum. Les données pharmacocinétiques ainsi obtenues démontrent que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine administrée dans le cadre d'un traitement antirétroviral était environ 30 % plus faible durant la grossesse que durant le post-partum (6 à 12 semaines après l'accouchement). La réponse virologique s'est maintenue pendant toute la durée de l'essai. Aucun cas de transmission materno-fœtale n'a été observé chez les 10 nourrissons qui sont nés des femmes ayant terminé l'essai et dont le statut sérologique quant au VIH était connu. La rilpivirine a été bien tolérée durant la grossesse et le post-partum. Il n'y a pas eu de nouvelles observations relatives à l'innocuité de la rilpivirine par rapport au profil d'innocuité établi chez les adultes infectés par le VIH-1.

Il faut surveiller de près la charge virale de toute femme enceinte qui reçoit CABENUVA. La présence du cabotégravir et de la rilpivirine a été décelée dans la circulation générale jusqu'à 12 mois au moins après l'administration de la dernière injection de ces agents. Par conséquent, il faut tenir compte du risque d'exposition fœtale au cabotégravir et à la rilpivirine durant la grossesse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH. Selon les études menées chez l'animal, on s'attend à ce que le cabotégravir et la rilpivirine passent dans le lait maternel. On doit donc dire aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter si elles sont traitées par VOCABRIA ou CABENUVA. Il se peut par ailleurs que le cabotégravir et la

rilpivirine persistent dans le lait maternel humain pendant au moins 12 mois après l'administration de la dernière injection.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VOCABRIA et de CABENUVA n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques menées sur VOCABRIA et CABENUVA ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent au traitement différemment des patients adultes de moins de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Il est question des effets indésirables liés aux médicaments suivants à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

- Troubles dépressifs
- Hépatotoxicité
- Réactions après l'injection
- Réactions cutanées et d'hypersensibilité

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'évaluation de l'innocuité de CABENUVA et de VOCABRIA chez des patients infectés par le VIH-1 qui présentaient une suppression virologique est fondée sur les principales analyses de données à la 48^e semaine provenant de trois études ouvertes, internationales et multicentriques : les études FLAIR et ATLAS (analyse groupée) et l'étude ATLAS-2M. Des renseignements additionnels sur les études de phase 1 et 2 seront également présentés ci-dessous s'il y a lieu.

Lors des études FLAIR et ATLAS, 1182 patients infectés par le VIH-1 ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement associant le cabotégavir à la rilpivirine administré une fois par mois ou pour poursuivre le traitement antirétroviral alors en cours (TAC). Les patients auxquels l'association cabotégavir et rilpivirine administrée une fois par mois a été attribuée lors de la répartition aléatoire ont commencé par suivre un traitement préliminaire consistant en l'administration quotidienne d'un comprimé VOCABRIA et d'un comprimé EDURANT pendant au moins 4 semaines, avant de passer à un traitement par CABENUVA en injection administré une fois par mois pendant au moins 44 semaines additionnelles.

Les patients de l'étude ATLAS avaient déjà reçu un traitement antirétroviral et présentaient une suppression virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies par mL) lors de leur admission. Les patients de l'étude FLAIR n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral au moment de leur admission, mais ils avaient déjà suivi un traitement contenant du dolutégravir (un ITBI) pendant 20 semaines. Ceux qui présentaient une suppression virologique ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement associant le cabotégravir à la rilpivirine ou pour poursuivre le traitement contenant du dolutégravir (un ITBI).

Les patients de l'étude ATLAS-2M avaient déjà reçu un traitement antirétroviral et présentaient une suppression virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies par mL) lors de leur admission, et recevaient à ce moment un traitement standard ou le traitement administré dans le cadre de l'étude ATLAS. Les 1045 patients admis ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association cabotégravir et rilpivirine une fois par mois ou tous les deux mois. Les sujets qui passaient d'un traitement standard au traitement à l'étude ont suivi un traitement préliminaire par voie orale (1 comprimé VOCABRIA et 1 comprimé EDURANT 1 fois par jour) pendant au moins 4 semaines avant d'entreprendre le traitement par CABENUVA.

Des effets indésirables ont été signalés après l'exposition aux suspensions injectables à longue durée d'action CABENUVA (durée médiane de l'exposition : 54 semaines lors des études ATLAS et FLAIR, et 64 semaines lors de l'étude ATLAS-2M). Des effets indésirables ont aussi été signalés après l'exposition aux comprimés VOCABRIA (cabotégravir) administrés en association avec des comprimés EDURANT (rilpivirine) dans le cadre du traitement préliminaire par voie orale (durée médiane de l'exposition : 5,3 semaines lors des études ATLAS et FLAIR, et 5,6 semaines lors de l'étude ATLAS-2M). Il s'agissait entre autres d'effets indésirables attribuables aux préparations orales et injectables de cabotégravir et de rilpivirine lorsqu'elles sont administrées dans le cadre d'un traitement d'association. Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur EDURANT pour prendre connaissance des autres effets indésirables associés à la rilpivirine administrée par voie orale.

Dans l'ensemble, 4 % des patients recevant CABENUVA et 2 % des patients du groupe témoin ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables au cours des études ATLAS et FLAIR. Les effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement qui sont survenus chez plus de 1 patient ont été les réactions au point d'injection, l'hépatite A, l'hépatite B aiguë, les céphalées et la diarrhée. Leur incidence était ≤ 1 %. Dans l'étude ATLAS-2M (48^e semaine), 2 % des patients des deux groupes ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement qui sont survenus chez plus de 1 patient de l'étude ATLAS-2M (48^e semaine) ont été les réactions au point d'injection, la fatigue, la pyrexie, les céphalées, la présyncope, l'hépatite B aiguë et les rêves anormaux. Leur incidence était ≤ 1 % dans les deux groupes. À la 96^e semaine, le profil d'innocuité global observé dans l'étude ATLAS-2M correspondait à celui observé à la 48^e semaine. Aucun nouveau problème lié à l'innocuité n'a été relevé.

Les effets indésirables tous grades confondus les plus fréquents, soit ceux qui ont été signalés chez ≥ 2 % des patients selon les analyses des données individuelles et groupées des études FLAIR et ATLAS à la 48^e semaine, sont répertoriés dans le **Tableau 10**. Dans l'étude ATLAS-2M, les effets indésirables signalés chez les sujets qui ont reçu CABENUVA une fois par mois ou tous les deux mois pendant 48 semaines étaient similaires quant à leurs types et leurs fréquences (voir **Tableau 10**). Certains résultats anormaux aux analyses de laboratoire sont présentés au **Tableau 12**. À la 96^e semaine, le profil

d'innocuité global observé dans l'étude FLAIR a été semblable à celui observé à la 48^e semaine. Aucun nouveau problème lié à l'innocuité n'a été noté. Dans la phase de prolongation de l'étude FLAIR, à la 124^e semaine, le profil d'innocuité global a aussi été semblable à celui observé à la 48^e semaine. Aucun nouveau problème lié à l'innocuité n'a été noté lorsque le traitement par CABENUVA a été amorcé directement sans traitement préliminaire par voie orale.

Tableau 10 Effets indésirables (de grades 1 à 4) signalés chez ≥ 2 % des sujets infectés par le VIH-1 qui présentaient une suppression virologique dans les études FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M (48^e semaine)

Effet indésirable ^a	FLAIR		ATLAS		DONNÉES GROUPEES (FLAIR ET ATLAS)		ATLAS-2M	
	CAB plus RPV (n = 283)	TAC (n = 283)	CAB plus RPV (n = 308)	TAC (n = 308)	CAB plus RPV (n = 591)	TAC (n = 591)	CAB plus RPV 1 fois par mois (n = 523)	CAB plus RPV tous les 2 mois (n = 522)
Réactions au point d'injection ^b	84 %	0	81 %	0	83 %	0	75 %	75 %
Pyrexie ^c	8 %	0	8 %	0	8 %	0	8 %	7 %
Fatigue ^d	5 %	2 %	5 %	0	5 %	< 1 %	6 %	5 %
Céphalées	5 %	1 %	4 %	0	4 %	< 1 %	2 %	2 %
Douleur musculosquelettique ^e	2 %	< 1 %	3 %	0	3 %	< 1 %	2 %	1 %
Nausées	1 %	2 %	4 %	0	3 %	1 %	2 %	< 1 %
Troubles du sommeil ^f	< 1 %	< 1 %	3 %	< 1 %	2 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Étourdissements	1 %	< 1 %	2 %	0	2 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Éruption cutanée ^g	2 %	0	2 %	0	2 %	0	< 1 %	< 1 %
Diarrhée	2 %	< 1 %	< 1 %	0	1 %	< 1 %	< 1 %	2 %

^a Effets indésirables définis comme « liés au traitement » par l'investigateur.

^b Voir « Autres effets indésirables associés à l'injection » pour de plus amples renseignements.

^c Le terme *pyrexie* englobe les effets indésirables suivants : pyrexie, sensation de chaleur, frissons, syndrome pseudogrippal, élévation de la température corporelle. La majorité des épisodes de pyrexie a été signalée durant la semaine qui a suivi les injections.

^d Le terme *fatigue* englobe les effets indésirables suivants : fatigue, malaise, asthénie.

^e Le terme *douleur musculosquelettique* englobe les effets indésirables suivants : douleur musculosquelettique, gêne musculosquelettique, dorsalgie, myalgie, douleur aux membres.

^f Le terme *troubles du sommeil* englobe les effets indésirables suivants : insomnie, mauvaise qualité du sommeil, somnolence.

^g Le terme *éruption cutanée* englobe les effets indésirables suivants : érythème, prurit, prurit généralisé, purpura, éruption cutanée, éruption érythémateuse, généralisée, maculaire.

TAC : traitement antirétroviral alors en cours

Réactions locales au point d'injection

Les réactions locales au point d'injection sont les effets indésirables qui ont été associés le plus souvent à l'administration i.m. de CABENUVA. Dans l'ensemble, les réactions au point d'injection étaient similaires quant à leurs types et leurs fréquences chez les sujets ayant reçu CABENUVA une fois par mois ou tous les deux mois. Chez les patients suivant un calendrier d'administration mensuel, 6815 réactions au point d'injection ont été signalées après l'administration de 30 393 injections. Chez les patients

suivant un calendrier d'administration tous les deux mois, 2507 réactions au point d'injection ont été signalées après l'administration de 8470 injections. Dans les deux types de calendrier d'administration, les réactions étaient généralement d'intensité légère (grade 1, 70 % à 75 % des sujets) ou modérée (grade 2, 27 % à 36 % des sujets). Des réactions au point d'injection sévères (grade 3) sont survenues chez 3 à 4 % des sujets, et aucune réaction de grade 4 n'a été signalée. La durée médiane de l'ensemble des réactions au point d'injection était de 3 jours. Le pourcentage de sujets ayant rapporté des réactions au point d'injection a diminué au fil du temps. Dans chacune des études de phase 3 (FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M), ≤ 1 % des patients environ ont cessé leur traitement par CABENUVA en raison de réactions au point d'injection. Les réactions au point d'injection observées dans l'étude FLAIR aux 96^e et 124^e semaines ont été généralement comparables à celles relevées à la 48^e semaine.

Selon l'analyse des données recueillies à la 48^e semaine, au moins 1 réaction locale au point d'injection a été signalée chez jusqu'à 84 % des patients du groupe traité une fois par mois (études FLAIR et ATLAS groupées et étude ATLAS-2M) et 75 % des patients du groupe traité tous les deux mois (étude ATLAS-2M). Les réactions au point d'injection qui ont été signalées chez plus de 1 % des patients durant la période d'analyse sont présentées au **Tableau 11**.

Tableau 11 Réactions au point d'injection (grades 1 à 3) signalées chez ≥ 1 % des sujets au cours des études FLAIR et ATLAS (données groupées) et de l'étude ATLAS-2M (48^e semaine)

Réactions au point d'injection ^a	Administration 1 fois par mois ^b Études FLAIR et ATLAS groupées (n = 591) Étude ATLAS-2M (n = 523)	Administration tous les 2 mois Étude ATLAS-2M (n = 522)
Douleur/gêne	79 %	73 %
Nodules	17 %	10 %
Induration	12 %	8 %
Tuméfaction	8 %	5 %
Érythème	4 %	2 %
Prurit	5 %	5 %
Bleus/couleur anormale	3 %	2 %
Chaleur	2 %	1 %
Hématome	3 %	< 1 %

^a Terme préférentiel de la classification par discipline médicale du MedDRA.

^b Fréquence la plus élevée observée dans les études FLAIR et ATLAS groupées ou dans le groupe recevant le schéma d'administration mensuelle dans l'étude ATLAS-2M.

Des cas d'anesthésie, d'abcès, de cellulite et d'hémorragie (saignement mineur) au point d'injection ont été signalés chez < 1 % des patients.

Autres effets indésirables associés à l'injection

Des réactions vasovagales ou présyncopales ont été signalées chez moins de 1 % des patients ayant reçu une injection de rilpivirine ou de cabotégavir.

Au cours des études cliniques ATLAS et FLAIR, une hausse de l'incidence des cas de pyrexie (8 %) a été observée chez les patients recevant CABENUVA en injection (voir **Tableau 10**), tandis qu'aucun cas n'a

été signalé chez les patients recevant le traitement antirétroviral alors en cours. Aucun des cas de pyrexie rapportés n'était grave ou n'a mené à l'abandon de l'une ou l'autre de ces études; il est possible que cette manifestation traduise une réaction à l'administration de CABENUVA par voie intramusculaire. Au cours de l'étude ATLAS-2M, quelques cas de pyrexie ont mené à l'abandon de l'étude.

Lors des études ATLAS et FLAIR, des cas de douleur musculosquelettique (3 %) et, moins fréquemment, de sciatique, ont aussi été signalés plus souvent chez les patients recevant CABENUVA que chez ceux recevant le traitement antirétroviral alors en cours; certains événements étaient associés dans le temps à l'injection.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Selon les données de l'analyse à la 16^e semaine de l'étude MOCHA menée chez 23 adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) qui recevaient un traitement de fond antirétroviral, aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé lorsque l'on a ajouté à leur schéma du cabotégravir administré par voie orale suivi de cabotégravir injectable (n = 8) ou de la rilpivirine administrée par voie orale (n = 15) suivie de rilpivirine injectable (n = 13) par rapport au profil d'innocuité établi chez des adultes recevant l'association cabotégravir et rilpivirine.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Certains effets indésirables tous grades confondus survenus chez moins de 2 % des patients ayant reçu l'association cabotégravir et rilpivirine sont présentés dans les paragraphes suivants.

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale (y compris douleur abdominale haute), gastrite, dyspepsie, flatulences, nausées, vomissements

Affections hépatobiliaires : hépatotoxicité

Investigations : gain pondéral

Affections psychiatriques : anxiété (y compris l'irritabilité), dépression, rêves anormaux

Réactions cutanées et d'hypersensibilité : réactions d'hypersensibilité

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Des anomalies de résultats d'épreuves de laboratoire sélectionnées dont le grade s'est détérioré par rapport au début de l'étude et représentant le grade de toxicité le plus grave sont présentées au **Tableau 12**.

Tableau 12 Anomalies de résultats d'épreuves de laboratoire sélectionnées (grade 3 ou 4) observées dans les études FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M (48^e semaine)

Paramètre de laboratoire Terme préférentiel	Études FLAIR et ATLAS groupées		Étude ATLAS-2M	
	<u>CAB + RPV</u> <u>1 fois par mois</u> <u>(n = 591)</u>	TAC (n = 591)	<u>CAB + RPV</u> <u>tous les 2 mois</u> <u>(n = 522)</u>	<u>CAB + RPV</u> <u>1 fois par mois</u> <u>(n = 523)</u>
ALT (≥ 5,0 × LSN)	2 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
AST (≥ 5,0 × LSN)	3 %	< 1 %	< 1 %	1 %
Bilirubine (≥ 2,6 × LSN)	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Créatine kinase (≥ 10,0 × LSN)	8 %	4 %	3 %	4 %
Lipase (≥ 3,0 × LSN)	5 %	3 %	3 %	2 %

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale

Variation des taux de transaminases : Des élévations des taux de transaminases (ALT/AST) ont été observées chez des patients ayant reçu un traitement associant le cabotégravir à la rilpivirine dans le cadre des études cliniques. Ces élévations ont été principalement attribuées à une hépatite virale aiguë. Quelques sujets ont présenté des élévations des taux de transaminases soupçonnées d'avoir été causées par une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse.

Variation de la bilirubine totale : De faibles élévations non évolutives de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées lors de l'utilisation de traitements associant le cabotégravir à la rilpivirine. Ces variations ne sont pas jugées pertinentes sur le plan clinique, puisqu'elles reflètent vraisemblablement une compétition entre le cabotégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie de clairance commune (UGT1A1) [voir 10.3 Pharmacocinétique].

Variation de la créatine kinase (CPK) : Des cas d'élévation asymptomatique de la CPK, qui étaient principalement associés à l'exercice, ont également été signalés lors de l'utilisation de l'association cabotégravir et rilpivirine.

Variation des taux de lipases : Des élévations des taux de lipases ont été observées au cours des études cliniques sur le cabotégravir et la rilpivirine; des hausses des taux de lipases de grade 3 ou 4 sont survenues plus souvent (voir **Tableau 12**) chez les patients sous cabotégravir et rilpivirine que chez les patients sous TAC. Ces hausses étaient généralement asymptomatiques et n'ont pas entraîné l'abandon du traitement.

Gain pondéral : À la 48^e semaine, un gain pondéral médian de 1,5 kg a été noté chez les patients des études FLAIR et ATLAS qui ont reçu l'association cabotégravir et rilpivirine, et un gain pondéral médian de 1,0 kg a été noté chez les patients du groupe TAC (analyse des données groupées). Dans les études FLAIR et ATLAS, les gains pondéraux médians observés chez les patients ayant reçu l'association cabotégravir et rilpivirine ont été respectivement de 1,3 kg et de 1,8 kg, tandis qu'ils ont été respectivement de 1,5 kg et de 0,3 kg chez les patients ayant poursuivi le TAC. À la 48^e semaine, les patients de l'étude ATLAS-2M ayant reçu l'association cabotégravir et rilpivirine une fois par mois ou tous les deux mois affichaient un gain pondéral médian de 1,0 kg.

Fonction surrénalienne : Selon les données groupées des études de phase 3 sur EDURANT (rilpivirine), la variation moyenne globale du taux de cortisol basal par rapport à sa valeur initiale s'établissait à -0,69 (-1,12, 0,27) microgramme/dL chez les sujets sous EDURANT et à -0,02 (-0,48, 0,44) microgramme/dL

chez les sujets témoins. Les réponses anormales aux tests de stimulation à l'ACTH étaient aussi plus nombreuses chez les sujets recevant EDURANT. La portée clinique de ce taux plus élevé de réponse anormale aux tests de stimulation à l'ACTH chez les sujets recevant EDURANT est inconnue. Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie d'EDURANT.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de la fréquence de cas signalés ou du lien de causalité possible avec le traitement contenant le cabotégravir ou la rilpivirine administrée par voie orale, ou d'une combinaison de ces facteurs. Comme les effets indésirables sont signalés sur une base volontaire par une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (y compris œdème de Quincke, urticaire)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères incluant le syndrome DRESS (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles psychiatriques : idées suicidaires, tentative de suicide (particulièrement chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de troubles psychiatriques)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné que VOCABRIA (en association avec EDURANT) et CABENUVA sont des schémas thérapeutiques complets, il n'est pas recommandé de les administrer en concomitance avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Toutefois, il n'y a aucune limitation quant à l'utilisation d'autres médicaments antirétroviraux après l'arrêt du traitement par VOCABRIA ou CABENUVA (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Interactions médicamenteuses établies ou potentielles). Pour prendre connaissance d'autres interactions entre la rilpivirine administrée par voie orale et d'autres médicaments, consulter la monographie d'EDURANT.

9.4 Interactions médicament-médicament

Effet du cabotégravir et de la rilpivirine sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vitro, le cabotégravir n'a pas inhibé ($CI_{50} > 50$ mcM) les isoenzymes et les transporteurs suivants : isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP); isoenzymes 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, 2B7, 2B15 et 2B17 du système uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT); glycoprotéine P (P-gp); protéine de résistance du cancer du sein (BCRP); pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP); transporteurs de cations organiques (OCT) OCT1 et OCT2; polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) OATP1B1 et OATP1B3; transporteurs d'efflux de toxines et de médicaments (MATE) MATE1 et MATE 2-K; protéines de multirésistance aux médicaments (MRP) MPR2 ou MRP4.

In vitro, le cabotégravir est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 dépendant du métabolisme; aucune interaction médicamenteuse clinique n'a toutefois été observée après l'administration répétée de

cabotégravir 1 fois par jour en concomitance avec le midazolam ou la rilpivirine, deux substrats de la CYP3A4 (voir **Tableau 14**).

In vitro, le cabotégravir a inhibé les transporteurs basolatéraux du rein OAT1 ($CI_{50} = 0,81$ mcM) et OAT3 ($CI_{50} = 0,41$ mcM). Cela dit, selon un modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique, il ne devrait pas interagir avec les substrats des transporteurs OAT lorsqu'il atteint une concentration pertinente sur le plan clinique. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque CABENUVA est administré en concomitance avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs OAT 1/3 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex. le méthotrexate).

In vitro, le cabotégravir n'a pas exercé d'effet inducteur sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. D'après ces données et les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses, le cabotégravir ne devrait pas influencer sur la pharmacocinétique des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

Les injections de rilpivirine ne sont pas susceptibles d'exercer un effet cliniquement pertinent sur l'exposition aux médicaments métabolisés par les isoenzymes du CYP.

D'après les profils d'interactions médicamenteuses établis dans les études *in vitro* et les études cliniques, le cabotégravir et la rilpivirine ne devraient pas influencer sur les concentrations des autres antirétroviraux, à savoir les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de l'intégrase (INI), les inhibiteurs de l'entrée du VIH et l'ibalizumab.

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du cabotégravir ou de la rilpivirine

Cabotégravir

Le cabotégravir est métabolisé par l'UGT1A1 et dans une certaine mesure par l'UGT1A9. Par conséquent, les médicaments qui sont des inducteurs puissants de l'UGT1A1 ou de l'UGT1A9 devraient réduire sa concentration plasmatique, ce qui risque d'entraîner une perte de la réponse virologique; il est donc contre-indiqué d'administrer le cabotégravir en concomitance avec ces médicaments (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Des simulations réalisées au moyen d'un modèle d'analyse pharmacocinétique physiologique indiquent qu'il ne devrait pas y avoir d'interactions cliniquement importantes entre le cabotégravir et les inhibiteurs de ces isoenzymes en cas d'administration concomitante.

In vitro, le cabotégravir n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ou OCT1; par conséquent, on ne s'attend pas à ce que les médicaments qui modulent uniquement ces transporteurs modifient sa concentration plasmatique.

In vitro, le cabotégravir est un substrat de la BCRP et de la P-gp; toutefois, étant donné sa grande perméabilité, son administration concomitante avec un inhibiteur de l'une ou l'autre de ces protéines ne devrait pas influencer sur son absorption.

Il est recommandé d'administrer les antiacides qui contiennent des cations polyvalents (p. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium) au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise de VOCABRIA.

Aucune étude axée sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur le cabotégravir injectable. Les données relatives aux interactions médicamenteuses présentées dans le **Tableau 13** proviennent d'études ayant porté sur le cabotégravir administré par voie orale.

Rilpivirine

La rilpivirine est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP3A; ainsi, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la CYP3A peuvent modifier la clairance de la rilpivirine. L'administration concomitante de rilpivirine et de médicaments inducteurs de la CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la rilpivirine, une perte de la réponse virologique et une éventuelle résistance à cet agent ou aux membres de la classe des INNTI. L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la CYP3A et de rilpivirine peut accroître la concentration plasmatique de cette dernière (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT : Lorsqu'elle est administrée suivant la posologie recommandée, soit 25 mg une fois par jour, la rilpivirine pour la voie orale (EDURANT) n'est pas associée à un effet sur l'intervalle QTc pertinent sur le plan clinique. Les concentrations plasmatiques de rilpivirine mesurées après les injections sont comparables à celles mesurées durant le traitement par EDURANT. Il a démontré que chez des sujets en santé, la rilpivirine administrée par voie orale à raison de 75 ou de 300 mg une fois par jour (3 ou 12 fois la dose contenue dans EDURANT) allonge l'intervalle QTc sur l'ECG (voir 10.2 Pharmacodynamie). La prudence s'impose lorsque CABENUVA est administré en concomitance avec des médicaments associés à un risque connu de torsades de pointes.

Aucune étude axée sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur la rilpivirine injectable. Les données relatives aux interactions médicamenteuses présentées dans le **Tableau 13** proviennent d'études ayant porté sur la rilpivirine administrée par voie orale.

Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Des interactions établies et théoriques avec certains médicaments sont indiquées au **Tableau 13**. La liste des médicaments de ce tableau n'est pas exhaustive. Les recommandations sont fondées sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur des interactions possibles ou prévisibles en raison de l'ampleur prévue de l'interaction et/ou du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité.

Tableau 13 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Antiacides contenant des cations polyvalents (p. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)	↓ cabotégravir (comprimés)	Administrer le produit antiacide au moins 2 heures avant ou 4 heures après VOCABRIA.
Anticonvulsivants : carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↓ cabotégravir ↓ rilpivirine	L'administration concomitante avec VOCABRIA ou CABENUVA est contre-indiquée.
Antimycobactériens : rifampicine ^a rifapentine	↓ cabotégravir ↓ rilpivirine	L'administration concomitante avec VOCABRIA ou CABENUVA est contre-indiquée.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Antimycobactériens : rifabutine ^a	↓ cabotégravir ↔ rifabutine ↓ rilpivirine	Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie dans le cas de VOCABRIA. L'administration concomitante avec CABENUVA est contre-indiquée.
Glucocorticoïdes (à action générale) : dexaméthasone (plus d'une dose)	↓ rilpivirine	L'administration concomitante avec CABENUVA est contre-indiquée.
Antibiotiques de type macrolide ou kétolide : clarithromycine érythromycine télichromycine	↔ cabotégravir ↑ rilpivirine	En cas d'administration concomitante avec CABENUVA, envisager dans la mesure du possible des solutions de rechange, telle l'azithromycine.
Analgésiques narcotiques : méthadone ^a	↔ cabotégravir ↓ méthadone ↔ rilpivirine	Aucun ajustement posologique ne s'impose au début de l'administration concomitante de la méthadone et de CABENUVA. Cependant, il est recommandé d'exercer une surveillance clinique, car il peut être nécessaire d'ajuster le traitement d'entretien par la méthadone chez certains patients.

↑ : augmentation; ↓ : diminution; ↔ : aucune variation

^a Voir le **Tableau 15**, le **Tableau 16** et le **Tableau 17** pour connaître l'importance de ces interactions.

Médicaments qui n'interagissent pas de façon cliniquement significative avec le cabotégravir ou la rilpivirine

Cabotégravir

D'après les résultats des études sur les interactions médicamenteuses, aucun ajustement posologique ne s'impose en cas d'administration concomitante du cabotégravir et des médicaments suivants : étravirine, midazolam, contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylœstradiol, et rilpivirine (voir **Tableau 14** et **Tableau 15**).

Rilpivirine

D'après les résultats des études sur les interactions médicamenteuses, la rilpivirine peut être administrée en concomitance avec les médicaments suivants : acétaminophène, atorvastatine, cabotégravir, chlorzoxazone, dolutégravir, éthinylœstradiol, noréthindrone, raltégravir, atazanavir potentialisé par le ritonavir, darunavir potentialisé par le ritonavir, sildénafil, ténofovir alafénamide et fumarate de ténofovir disoproxil. La rilpivirine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine ou de la metformine. Il ne devrait pas y avoir d'interactions médicament-médicament cliniquement importantes en cas d'administration concomitante de la rilpivirine avec du maraviroc, de la ribavirine ou les INTI suivants : abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine (voir **Tableau 16** et **Tableau 17**).

Les effets du cabotégravir (CAB) et de la rilpivirine (RPV) sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont présentés au **Tableau 14** et au **Tableau 16**, respectivement. Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au CAB et à la RPV sont présentés au **Tableau 15** et au **Tableau 17**, respectivement.

Tableau 14 Effet du cabotégravir sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de cabotégravir	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans cabotégravir Absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _τ ou C ₂₄
Éthinylœstradiol 0,03 mg, 1 fois par jour	30 mg, 1 fois par jour	19	0,92 (de 0,83 à 1,03)	1,02 (de 0,97 à 1,08)	1,00 (de 0,92 à 1,10)
Lévonorgestrel 0,15 mg, 1 fois par jour	30 mg, 1 fois par jour	19	1,05 (de 0,96 à 1,15)	1,12 (de 1,07 à 1,18)	1,07 (de 1,01 à 1,15)
Midazolam 3 mg	30 mg, 1 fois par jour	12	1,09 (de 0,94 à 1,26)	1,10 (de 0,95 à 1,26)	n.d.
Rilpivirine 25 mg, 1 fois par jour	30 mg, 1 fois par jour	11	0,96 (de 0,85 à 1,09)	0,99 (de 0,89 à 1,09)	0,92 (de 0,79 à 1,07)

IC : intervalle de confiance; n : nombre maximal de sujets avec données; n.d. : non disponible

Tableau 15 Effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques du cabotégravir

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de cabotégravir	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du cabotégravir avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _τ ou C ₂₄
Étravirine 200 mg, 2 fois par jour	30 mg, 1 fois par jour	12	1,04 (de 0,99 à 1,09)	1,01 (de 0,96 à 1,06)	1,00 (de 0,94 à 1,06)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	30 mg, 1 fois par jour	12	0,83 (de 0,76 à 0,90)	0,79 (de 0,74 à 0,83)	0,74 (de 0,70 à 0,78)
Rifampicine 600 mg, 1 fois par jour	30 mg, dose unique	15	0,94 (de 0,87 à 1,02)	0,41 (de 0,36 à 0,46)	n.d.
Rilpivirine 25 mg, 1 fois par jour	30 mg, 1 fois par jour	11	1,05 (de 0,96 à 1,15)	1,12 (de 1,05 à 1,19)	1,14 (de 1,04 à 1,24)

IC : intervalle de confiance; n : nombre maximal de sujets avec données; n.d. : non disponible

Tableau 16 Effet de la rilpivirine sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de rilpivirine	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans EDURANT Absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Autres médicaments					
Acétaminophène 500 mg, dose unique	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	0,97 (de 0,86 à 1,10)	0,91 (de 0,86 à 0,97)	n.d.
Atorvastatine 40 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	1,35 (de 1,08 à 1,68)	1,04 (de 0,97 à 1,12)	0,85 (de 0,69 à 1,03)
Chlorzoxazone 500 mg, dose unique prise 2 heures après la rilpivirine	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	0,98 (de 0,85 à 1,13)	1,03 (de 0,95 à 1,13)	n.d.
Darunavir/ritonavir 800/100 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	15	0,90 (de 0,81 à 1,00)	0,89 (de 0,81 à 0,99)	0,89 (de 0,68 à 1,16)
Didanosine 400 mg, 1 fois par jour, capsule à libération retardée prise 2 heures avant la rilpivirine	150 mg, 1 fois par jour ^a	13	0,96 (de 0,80 à 1,14)	1,12 (de 0,99 à 1,27)	n.d.
Digoxine 0,5 mg, dose unique	25 mg, 1 fois par jour	22	1,06 (de 0,97 à 1,17)	0,98 (de 0,93 à 1,04) ^c	n.d.
Éthinylœstradiol 0,035 mg, 1 fois par jour	25 mg, 1 fois par jour	17	1,17 (de 1,06 à 1,30)	1,14 (de 1,10 à 1,19)	1,09 (de 1,03 à 1,16)
Noréthindrone 1 mg, 1 fois par jour			0,94 (de 0,83 à 1,06)	0,89 (de 0,84 à 0,94)	0,99 (de 0,90 à 1,08)
Kétoconazole 400 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	14	0,85 (de 0,80 à 0,90)	0,76 (de 0,70 à 0,82)	0,34 (de 0,25 à 0,46)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, 2 fois par jour (capsule molle)	150 mg, 1 fois par jour ^a	15	0,96 (de 0,88 à 1,05)	0,99 (de 0,89 à 1,10)	0,89 (de 0,73 à 1,08)
Méthadone de 60 à 100 mg, 1 fois par jour, dose personnalisée R(-) méthadone S(+) méthadone	25 mg, 1 fois par jour	13	0,86 (de 0,78 à 0,95) 0,87 (de 0,78 à 0,97)	0,84 (de 0,74 à 0,95) 0,84 (de 0,74 à 0,96)	0,78 (de 0,67 à 0,91) 0,79 (de 0,67 à 0,92)
Metformine 850 mg, dose unique	25 mg, 1 fois par jour	20	1,02 (de 0,95 à 1,10)	0,97 (de 0,90 à 1,06) ^b	n.d.
Raltégravir 400 mg, 2 fois par jour	25 mg, 1 fois par jour	23	1,10 (de 0,77 à 1,58)	1,09 (de 0,81 à 1,47)	1,27 (de 1,01 à 1,60)

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de rilpivirine	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans EDURANT Absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Rifampicine 600 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	1,02 (de 0,93 à 1,12)	0,99 (de 0,92 à 1,07)	n.d.
Sildénafil 50 mg, dose unique	75 mg, 1 fois par jour ^a	16	0,93 (de 0,80 à 1,08)	0,97 (de 0,87 à 1,08)	n.d.
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	1,19 (de 1,06 à 1,34)	1,23 (de 1,16 à 1,31)	1,24 (de 1,10 à 1,38)

IC : intervalle de confiance; n : nombre maximal de sujets avec données; n.d : non disponible

^a Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose de rilpivirine supérieure à la dose recommandée (25 mg, 1 fois par jour) afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance.

^b N (nombre maximal de sujets avec données) pour une ASC_(0-∞) = 15

^c ASC_(0-dernière)

Tableau 17 Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de rilpivirine	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Autres médicaments					
Acétaminophène 500 mg, dose unique	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	1,09 (de 1,01 à 1,18)	1,16 (de 1,10 à 1,22)	1,26 (de 1,16 à 1,38)
Atorvastatine 40 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	0,91 (de 0,79 à 1,06)	0,90 (de 0,81 à 0,99)	0,90 (de 0,84 à 0,96)
Chlorzoxazone 500 mg, dose unique prise 2 heures après la rilpivirine	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	1,17 (de 1,08 à 1,27)	1,25 (de 1,16 à 1,35)	1,18 (de 1,09 à 1,28)
Darunavir/ritonavir 800/100 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	14	1,79 (de 1,56 à 2,06)	2,30 (de 1,98 à 2,67)	2,78 (de 2,39 à 3,24)
Didanosine 400 mg, 1 fois par jour, capsule à libération retardée prise 2 heures avant la rilpivirine	150 mg, 1 fois par jour ^a	21	1,00 (de 0,90 à 1,10)	1,00 (de 0,95 à 1,06)	1,00 (de 0,92 à 1,09)
Éthinylœstradiol/ noréthindrone 0,035 mg, 1 fois par jour/ 1 mg, 1 fois par jour	25 mg, 1 fois par jour	15	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de rilpivirine	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Kétoconazole 400 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^b	15	1,30 (de 1,13 à 1,48)	1,49 (de 1,31 à 1,70)	1,76 (de 1,57 à 1,97)
Méthadone de 60 à 100 mg, 1 fois par jour, dose personnalisée	25 mg, 1 fois par jour	12	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	25 mg, 1 fois par jour	18	0,69 (de 0,62 à 0,76)	0,58 (de 0,52 à 0,65)	0,52 (de 0,46 à 0,59)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	50 mg, 1 fois par jour	18	1,43 (de 1,30 à 1,56)	1,16 (de 1,06 à 1,26)	0,93 (de 0,85 à 1,01)
(par rapport à la rilpivirine à 25 mg, une fois par jour en monothérapie)					
Rifampicine 600 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	0,31 (de 0,27 à 0,36)	0,20 (de 0,18 à 0,23)	0,11 (de 0,10 à 0,13)
Sildénafil 50 mg, dose unique	75 mg, 1 fois par jour ^a	16	0,92 (de 0,85 à 0,99)	0,98 (de 0,92 à 1,05)	1,04 (de 0,98 à 1,09)
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg, 1 fois par jour	150 mg, 1 fois par jour ^a	16	0,96 (de 0,81 à 1,13)	1,01 (de 0,87 à 1,18)	0,99 (de 0,83 à 1,16)

IC : intervalle de confiance; n : nombre maximal de sujets avec données; n.d. : non disponible;

↔ : aucune variation

^a Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose de rilpivirine supérieure à la dose recommandée (25 mg, 1 fois par jour) afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance.

^b Comparaison en fonction de témoins historiques

9.5 Interactions médicament-aliment

VOCABRIA peut être administré avec ou sans aliments. Il faut prendre EDURANT avec un repas afin d'atteindre une concentration plasmatique optimale de rilpivirine. Les boissons nutritives riches en protéines ne sont pas considérées comme des équivalents de repas (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de produits contenant du millepertuis avec des traitements contenant de la rilpivirine (c.-à-d. EDURANT et CABENUVA) peut significativement diminuer la concentration plasmatique de la rilpivirine, ce qui entraîne une perte de son effet thérapeutique. Il est contre-indiqué d'administrer concurremment ces traitements et des produits contenant du millepertuis.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucun effet du médicament sur les examens de laboratoire n'a été mis en évidence.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le cabotégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

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

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur l'électrocardiogramme

Cabotégravir

Dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo avec répartition aléatoire et triple permutation, 42 sujets en santé ont été répartis aléatoirement pour recevoir 3 doses orales de placebo, 150 mg de cabotégravir toutes les 12 heures (la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre était à peu près 2,8 fois, 5,4 fois et 5,6 fois plus élevée que celle atteinte après l'administration d'une dose orale de 30 mg une fois par jour, l'injection d'une dose de 400 mg de cabotégravir une fois par mois et l'injection d'une dose de 600 mg de cabotégravir tous les deux mois, respectivement) et une dose unique de 400 mg de moxifloxacine (témoin actif) selon 6 séquences en ordre aléatoire. Après ajustement initial et en fonction du placebo, la variation moyenne maximale appariée dans le temps de l'intervalle QT corrigé selon la méthode Fridericia (QTcF) a été de 2,62 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 90 % : 5,26 ms) dans le cas du cabotégravir. Le cabotégravir n'a pas allongé l'intervalle QTc plus de 24 heures après la prise de la dose.

Rilpivirine

L'effet de la rilpivirine administrée par voie orale à la dose recommandée de 25 mg, une fois par jour, sur l'intervalle QTcF a été évalué dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire, permutation et contrôle par placebo et témoin actif (moxifloxacine à 400 mg, une fois par jour), menée auprès de 60 adultes en santé. La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg, une fois par jour, n'est pas associée à un effet sur l'intervalle QTc pertinent sur le plan clinique. Les différences maximales moyennes de l'intervalle QTcF appariées dans le temps (limite supérieure de l'IC à 95 %) après correction initiale étaient de 2,0 (5,0) ms, par rapport au placebo (soit une valeur inférieure au seuil préoccupant sur le plan clinique).

Lorsque la rilpivirine administrée par voie orale à des doses supratherapeutiques de 75 mg et de 300 mg, une fois par jour, a été étudiée chez des adultes en santé, les différences maximales moyennes de l'intervalle QTcF appariées dans le temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) après correction initiale étaient de 10,7 (15,3) et de 23,3 (28,4) ms, respectivement, par rapport au placebo. L'administration de doses de 75 et de 300 mg de rilpivirine, une fois par jour, a été respectivement associée à des C_{max} moyennes à l'état d'équilibre environ 4,4 fois et 11,6 fois supérieures à la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre observée lors de l'administration de la dose mensuelle recommandée de 600 mg de rilpivirine en suspension injectable à longue durée d'action (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'administration de doses de 75 et de 300 mg de

rilpivirine par voie orale, une fois par jour, a été respectivement associée à des C_{max} moyennes à l'état d'équilibre environ 4,1 fois et 10,7 fois supérieures à la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre observée lors de l'administration tous les deux mois de la dose recommandée de 900 mg de rilpivirine en suspension injectable à longue durée d'action.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de VOCABRIA et de CABENUVA sont présentées au **Tableau 18**. Les paramètres pharmacocinétiques de VOCABRIA et de CABENUVA mesurés après l'administration de doses multiples figurent respectivement dans le **Tableau 19** et le **Tableau 20**.

Tableau 18 Propriétés pharmacocinétiques de VOCABRIA (comprimés de cabotégravir) et de CABENUVA (cabotégravir injectable et rilpivirine injectable)

	Comprimés de cabotégravir	Cabotégravir injectable	Rilpivirine injectable
Absorption			
T_{max} , médiane	3 heures	7 jours	De 3 à 4 jours
Effet d'un repas riche en matières grasses (par rapport à l'état de jeûne) : rapport des ASC_T^a	1,14 (de 1,03 à 1,27)	n.d.	n.d.
Distribution			
Taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines	> 99,8 %	> 99,8 %	99,7 %
Rapport sang:plasma	0,5	0,5	0,7
Métabolisme			
Voies métaboliques	UGT1A1 UGT1A9 (voie mineure)	UGT1A1 UGT1A9 (voie mineure)	CYP3A
Élimination			
$t_{1/2}$, moyenne	41 heures	De 5,6 à 11,5 semaines ^b	De 13 à 28 semaines ^b
Principale voie d'élimination	Métabolisme	Métabolisme	Métabolisme
% de la dose excrétée au total sous forme de ^{14}C (médicament inchangé) dans l'urine ^c	27 (0)	27 (0)	6 (< 1)
% de la dose excrétée au total sous forme de ^{14}C (médicament inchangé) dans les fèces ^c	59 (47)	59 (47)	85 (26)

^a Rapport des moyennes géométriques (avec nourriture/à jeun) des paramètres pharmacocinétiques (intervalle de confiance à 90 %); repas hypercalorique et riche en matières grasses = 870 kcal, 53 % de matières grasses

^b $t_{1/2}$ limité par l'absorption

^c Administration dans les études du bilan massique : administration orale d'une dose unique de [^{14}C] cabotégravir; administration orale d'une dose unique de [^{14}C] rilpivirine

Tableau 19 Propriétés pharmacocinétiques de doses multiples de VOCABRIA (comprimés de cabotégravir)

Paramètre	Moyenne géométrique (IC à 95 %) ^a
C _{max} (mcg/mL)	8,1 (de 7,9 à 8,2)
ASC _τ (mcg•h/mL)	146 (de 143 à 149)
C _{min} (mcg/mL)	4,7 (de 4,6 à 4,8)

^a Les valeurs présentées sont fondées sur des estimations individuelles établies *a posteriori* à partir du modèle d'analyse pharmacocinétique de population final pour les sujets ayant reçu 30 mg de cabotégravir, une fois par jour, par voie orale dans les études FLAIR et ATLAS.

Tableau 20 Propriétés pharmacocinétiques de doses multiples des composants de CABENUVA (cabotégravir injectable et rilpivirine injectable) administrés par injection i.m. une fois par mois et tous les 2 mois

Médicament	Dose	Moyenne géométrique (IC à 95 %) ^a		
		ASC _τ (mcg•h/mL)	C _{max} (mcg/mL)	C _{min} (mcg/mL)
Cabotégravir	Injection i.m. mensuelle de 400 mg	2461 (de 2413 à 2510)	4,2 (de 4,1 à 4,3)	2,9 (de 2,9 à 3,0)
	Injection i.m. tous les 2 mois de 600 mg	3764 (de 3689 à 3841)	4,0 (de 3,9 à 4,1)	1,6 (de 1,6 à 1,7)
Rilpivirine		ASC _τ (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
	Injection i.m. mensuelle de 600 mg	65 603 (de 63 756 à 67 503)	116 (de 113 à 119)	82,2 (de 79,9 à 84,6)
	Injection i.m. tous les 2 mois de 900 mg	132 450 (de 128 361 à 136 668)	138 (de 133 à 142)	68,9 (de 66,7 à 71,3)

^a Les valeurs présentées sont fondées sur des estimations individuelles établies *a posteriori* pour les sujets des études FLAIR et ATLAS à partir de modèles d'analyse pharmacocinétique de population distincts générés pour le cabotégravir et la rilpivirine administrés une fois par mois et, dans le cas de l'étude ATLAS-2M, tous les deux mois.

Absorption :

Cabotégravir administré par voie orale

Le cabotégravir est absorbé rapidement après son administration orale sous forme de comprimés : le T_{max} médian est de 3 heures. Après l'administration orale de comprimés de cabotégravir à des doses comprises entre 5 et 50 mg, la pharmacocinétique de cet agent s'est révélée légèrement inférieure à ce qui est proportionnel à la dose. Lorsque le cabotégravir est administré une fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 7 jours.

La biodisponibilité absolue du cabotégravir n'a pas été établie.

Effets des aliments sur l'absorption orale

La consommation d'aliments a augmenté le taux et l'ampleur de l'absorption du cabotégravir : les repas riches en matières grasses ont augmenté l'ASC_τ du cabotégravir de 14 % et sa C_{max} de 14 % comparativement à l'état de jeûne. Ces augmentations ne sont pas significatives sur le plan clinique.

Cabotégravir injectable

La pharmacocinétique du cabotégravir injectable est limitée par son absorption (modèle pharmacocinétique *flip-flop*) : sa lente absorption du muscle fessier jusqu'à la circulation générale se traduit par une concentration plasmatique soutenue. La concentration plasmatique du cabotégravir est détectable le jour de l'injection i.m. d'une dose unique de cet agent et elle augmente graduellement jusqu'à l'atteinte de sa valeur maximale en un T_{max} médian de 7 jours. La présence du cabotégravir a été décelée dans le plasma jusqu'à 52 semaines au moins après l'administration d'une injection unique de cet agent. La pharmacocinétique à l'état d'équilibre est atteinte au bout de 44 semaines.

L'augmentation de l'exposition au cabotégravir plasmatique s'est révélée proportionnelle à la dose ou légèrement inférieure à ce qui est jugé proportionnel à la dose après l'administration d'une injection i.m. unique et d'injections i.m. répétées de doses comprises entre 100 et 800 mg.

Rilpivirine injectable

La pharmacocinétique de la rilpivirine injectable est limitée par son absorption (modèle pharmacocinétique *flip-flop*) : sa lente absorption du muscle fessier jusqu'à la circulation générale se traduit par une concentration plasmatique soutenue. La concentration plasmatique de la rilpivirine est détectable le jour de l'injection i.m. d'une dose unique de cet agent et elle augmente graduellement jusqu'à l'atteinte de sa valeur maximale en un T_{max} médian de 3 à 4 jours. La présence de la rilpivirine a été décelée dans le plasma plus de 52 semaines après l'administration d'une injection unique de cet agent. Environ 80 % de l'exposition à la rilpivirine à l'état d'équilibre est atteinte au bout de 48 semaines. Par la suite, il y a une accumulation limitée de cet agent jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre pharmacocinétique, après environ 2 ans.

L'augmentation de l'exposition à la rilpivirine plasmatique s'est révélée proportionnelle à la dose ou légèrement inférieure à ce qui est jugé proportionnel à la dose après l'administration d'une injection i.m. unique et d'injections i.m. répétées de doses comprises entre 300 et 1200 mg.

Distribution :

Cabotégravir

D'après les données *in vitro*, le cabotégravir se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (dans une proportion approximative > 99 %). Après l'administration orale de comprimés de cabotégravir, le volume apparent de distribution moyen (V_z/F) dans le plasma était de 12,3 L. Chez l'humain, les volumes de distribution du compartiment central (V_c/F) et du compartiment périphérique (V_p/F) du cabotégravir plasmatique ont été estimés respectivement à 5,27 L et à 2,43 L. Ces estimations des volumes de distribution, et l'hypothèse selon laquelle la biodisponibilité (F) serait élevée, semblent indiquer qu'une fraction du cabotégravir est distribuée dans le milieu extracellulaire.

La présence du cabotégravir a été décelée dans les voies génitales féminines et masculines. Les rapports médians entre les tissus vaginal et cervical et le plasma variaient entre 0,16 et 0,28 et les rapports médians entre le tissu rectal et le plasma étaient $\leq 0,08$, 4, 8 et 12 semaines après l'administration d'une injection i.m. unique de 400 mg de cet agent.

Rilpivirine

La rilpivirine est fortement liée (dans une proportion d'environ 99,7 %) aux protéines plasmatiques *in vitro*, principalement à l'albumine. Les données d'études menées par des investigateurs indiquent qu'elle se distribue dans les voies génitales.

Liquide céphalorachidien (LCR)

Le cabotégravir est présent dans le LCR. Chez des patients infectés par le VIH-1 qui ont reçu un traitement associant le cabotégravir en suspension injectable à longue durée d'action à la rilpivirine en suspension injectable à longue durée d'action (n = 16), le rapport entre les concentrations plasmatiques médianes de cabotégravir dans le LCR et dans le plasma variait entre 0,304 et 0,344 % (min.-max. : 0,218-0,449 %) et il était supérieur au rapport des concentrations médianes de cabotégravir libre correspondantes dans le LCR et dans le plasma 1 semaine après l'atteinte de l'état d'équilibre du cabotégravir injectable ou de la rilpivirine injectable administrés une fois par mois ou tous les deux mois. La rilpivirine est présente dans le LCR. Chez ces 16 patients, le rapport entre les concentrations médianes de rilpivirine dans le LCR et le plasma variait entre 1,07 et 1,32 % (min.-max : non quantifiable-1,69 %). Comme cela devrait être le cas lorsque le cabotégravir et la rilpivirine atteignent une concentration thérapeutique dans le LCR, la concentration de l'ARN du VIH-1 dans le LCR (n = 16) était < 50 copies/mL chez tous les patients (100 %) et < 2 copies/mL chez 15 patients sur 16 (94 %). Au même moment, la concentration de l'ARN du VIH-1 dans le plasma (n = 18) était < 50 copies/mL chez tous les patients (100 %) et < 2 copies/mL chez 12 patients sur 18 (66,7 %).

Métabolisme :

Cabotégravir

Le cabotégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Le cabotégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma : il représente > 90 % de la substance totale contenant du radiocarbone dans le plasma. Après son administration orale, le cabotégravir est essentiellement éliminé par voie métabolique chez l'humain; son élimination rénale sous forme inchangée est faible (< 1 % de la dose). En tout, 47 % de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans les fèces sous forme inchangée. On ignore si cette fraction éliminée, en tout ou en partie, est due à la non-absorption du médicament ou à l'excrétion biliaire du glucuroconjugué qui peut être davantage dégradé pour former le composé d'origine dans la lumière intestinale. La présence du cabotégravir a été décelée dans des échantillons de bile duodénale. Le glucuroconjugué était également présent dans certains échantillons de bile duodénale (mais pas tous). Par ailleurs, 27 % de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine, principalement sous la forme d'un glucuroconjugué (75 % de la substance radioactive récupérée dans l'urine; 20 % de la dose totale).

Rilpivirine

Les expériences *in vitro* indiquent que la rilpivirine subit essentiellement un métabolisme oxydatif dépendant du système enzymatique 3A du cytochrome P450 (CYP3A).

Élimination :

Cabotégravir administré par voie orale

Le cabotégravir a une demi-vie terminale moyenne de 41 h et une clairance apparente (Cl/F) de 0,21 L/h.

Cabotégravir injectable

Selon les estimations, la demi-vie terminale apparente moyenne du cabotégravir, qui est limitée par la vitesse d'absorption de cet agent, varierait entre 5,6 et 11,5 semaines après l'administration d'une injection i.m. unique. Le fait que la demi-vie apparente du cabotégravir injectable est significativement plus longue que celle de la préparation orale témoigne de l'absorption dans la circulation générale à partir du point d'injection. La Cl/F était de 0,151 L/h.

Rilpivirine injectable

Selon les estimations, la demi-vie terminale apparente de la rilpivirine après l'administration d'une injection i.m. est limitée par la vitesse d'absorption de cet agent et varierait entre 13 et 28 semaines. La Cl/F apparente de la rilpivirine après son administration par voie i.m. était de 5,08 L/h. Après l'administration orale d'une dose unique de rilpivirine marquée au carbone 14 ($[^{14}\text{C}]$ -rilpivirine), des fractions moyennes de 85 % et de 6,1 % du marqueur radioactif ont été récupérées dans les fèces et l'urine, respectivement. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée correspondait à une fraction moyenne de 25 % de la dose administrée. Seules des traces de rilpivirine inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune différence d'exposition cliniquement pertinente entre les adolescents infectés par le VIH-1 (âgés d'au moins 12 ans et pesant ≥ 35 kg) et les participants adultes infectés et non infectés par le VIH-1 dans le cadre du programme d'études cliniques portant sur l'association cabotégravir et rilpivirine. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adolescents pesant ≥ 35 kg.

Tableau 21 Paramètres pharmacocinétiques estimés après l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour et d'injections i.m. subséquentes de cabotégravir une fois par mois et tous les 2 mois chez des participants adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (≥ 35 kg)

Phase d'administration	Schéma posologique	Paramètre pharmacocinétique : cabotégravir plasmatique Moyenne géométrique (5 ^e ; 95 ^e percentile) ^a		
		ASC _(0-τ) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{τ} ^b ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Traitement préliminaire par voie orale	30 mg, 1 fois par jour	193 (106; 346)	14,4 (8,0; 25,5)	5,79 (2,48; 12,57)
Injections mensuelles	400 mg i.m., 1 fois par mois	3222 (1879; 5406)	7,88 (4,41; 13,8)	3,65 (1,63; 7,49)
Injections tous les 2 mois	600 mg i.m., tous les 2 mois	4871 (2827; 8232)	7,23 (3,76; 14,12)	2,01 (0,64; 2,97)

^a Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont issues d'un modèle de simulation de la pharmacocinétique de population appliqué à une population virtuelle d'adolescents infectés par le VIH-1 pesant de 35 à 156 kg. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques représentent l'état d'équilibre.

^b Tau (τ) correspond à l'intervalle posologique : 24 heures pour l'administration orale; 1 mois pour les injections i.m. mensuelles et 2 mois pour les injections i.m. tous les 2 mois de la suspension injectable à libération prolongée.

Tableau 22 Paramètres pharmacocinétiques estimés après l'administration de rilpivirine par voie orale une fois par jour et d'injections i.m. subséquentes de rilpivirine une fois par mois et tous les 2 mois chez des participants adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (≥ 35 kg)

Phase d'administration	Schéma posologique	Paramètre pharmacocinétique : rilpivirine plasmatique Moyenne géométrique (5 ^e ; 95 ^e percentile) ^a		
		ASC _(0-τ) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{τ} ^b ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Traitement préliminaire par voie orale ^c	25 mg, 1 fois par jour	2389 (1259; 4414)	144 (80,8; 234)	82,5 (37,5; 167)
Injections mensuelles ^d	600 mg i.m., 1 fois par mois	74 717 (40 243; 136 114)	128 (67,8; 233)	97,3 (51,1; 175)
Injections tous les 2 mois ^e	900 mg i.m., tous les 2 mois	114 139 (61 432; 206 214)	111 (57,6; 212)	63,1 (32,9; 117)

^a Les données chez les adolescents représentent des valeurs simulées chez 1000 participants adolescents virtuels.

^b Tau (τ) correspond à l'intervalle posologique : 24 heures pour l'administration orale; 1 mois pour les injections i.m. mensuelles et 2 mois pour les injections i.m. tous les 2 mois de la suspension injectable à libération prolongée.

^c Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques associées au traitement préliminaire par voie orale représentent l'état d'équilibre.

^d Injections mensuelles : 11^e injection i.m. de rilpivirine à longue durée d'action (de 40 à 44 semaines après l'injection initiale).

^e Injections tous les deux mois : 6^e injection i.m. de rilpivirine à longue durée d'action (de 36 à 44 semaines après l'injection initiale).

Les profils pharmacocinétiques et les recommandations posologiques pour le cabotégravir et la rilpivirine n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg.

- **Personnes âgées** : Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du cabotégravir ou de la rilpivirine. Les données pharmacocinétiques disponibles chez les sujets de 65 ans et plus sont limitées.
- **Genre** : Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que le genre n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du cabotégravir ou de la rilpivirine.
- **Origine ethnique** : Des analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que la race n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du cabotégravir ou de la rilpivirine.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune différence cliniquement importante n'a été observée entre des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée et des sujets en santé qui leur avaient été appariés quant aux paramètres pharmacocinétiques du cabotégravir administré par voie orale. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur les paramètres pharmacocinétiques du cabotégravir n'a pas été étudié.

L'exposition à la rilpivirine était 47 % plus élevée chez les sujets (n = 8) qui avaient une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et 5 % plus élevée chez les sujets (n = 8) qui avaient une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) qu'elle ne l'était chez les témoins leur ayant été appariés. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur les paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine n'a pas été étudié.

- **Insuffisance rénale** : Aucune différence cliniquement importante n'a été observée entre des sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère (dont la clairance de la créatinine [ClCr] était < 30 mL/min et qui n'étaient pas dialysés) et les sujets en santé qui leur avaient été appariés quant aux paramètres pharmacocinétiques du cabotégavir administré par voie orale. Aucun ajustement de la posologie ne s'impose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (qui ne sont pas dialysés). Le cabotégavir n'a pas été étudié chez les patients ayant besoin d'une dialyse.

Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué qu'une insuffisance rénale légère n'avait aucun effet pertinent sur le plan clinique sur l'exposition à la rilpivirine administrée par voie orale. Il existe peu ou pas de données sur la pharmacocinétique de la rilpivirine chez les patients qui sont atteints d'insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale ou qui ont besoin d'une dialyse.

- **Obésité** : Des analyses pharmacocinétiques de population n'ont mis en évidence aucun effet cliniquement pertinent de l'IMC sur l'exposition au cabotégavir ou à la rilpivirine; par conséquent, il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de ces agents en fonction de l'IMC. Cela dit, lors de la préparation de l'administration de CABENUVA à un patient, il faut tenir compte de son IMC afin de choisir une aiguille suffisamment longue pour atteindre le muscle fessier.
- **Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C** : L'association cabotégavir et rilpivirine n'a pas fait l'objet d'études chez les patients ayant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B. L'expérience acquise chez les patients ayant une infection concomitante par le virus de l'hépatite C sans signe évocateur d'une maladie hépatique de stade avancé et ayant reçu l'association cabotégavir et rilpivirine est limitée.
- **Polymorphisme des gènes codant pour les enzymes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments** : Selon une méta-analyse de données recueillies auprès de sujets en santé et de sujets infectés par le VIH, l'ASC, la C_{max} et la C_{tau} moyennes du cabotégavir à l'état d'équilibre ont été multipliées par un facteur de 1,2 après l'administration du cabotégavir injectable à longue durée d'action et par un facteur de 1,38 après l'administration du cabotégavir par voie orale, chez des sujets infectés par le VIH porteurs d'une variante du gène UGT1A1 associée à un métabolisme lent du cabotégavir. Ces augmentations étaient comparables à la multiplication par un facteur compris entre 1,3 et 1,5 en moyenne de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{tau} du cabotégavir à l'état d'équilibre observées après l'administration orale de cet agent à des sujets en santé et à des sujets infectés par le VIH pris ensemble. Le polymorphisme du gène UGT1A9 n'a été associé à aucune variation de la pharmacocinétique du cabotégavir. Par conséquent, il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de cet agent chez les sujets porteurs de variantes du gène UGT1A1 ou du gène UGT1A9.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver VOCABRIA à une température maximale de 30 °C.

Conserver CABENUVA dans sa boîte d'origine au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

CABENUVA

Avant l'administration, il faut ramener la température des flacons à la température ambiante (en veillant à ce qu'elle ne dépasse pas 25 °C). Les flacons peuvent être conservés dans leur boîte à la température ambiante pendant 6 heures tout au plus. Ne les remettez pas au réfrigérateur. Il faut les mettre au rebut s'ils n'ont pas été utilisés dans les 6 heures.

Une fois que les deux suspensions ont été aspirées au moyen de leurs seringues respectives, les injections doivent être faites dans les plus brefs délais. En fait, les suspensions peuvent être conservées dans les seringues pendant une période maximale de 2 heures. Les seringues remplies ne doivent pas être placées au réfrigérateur. Si le médicament demeure dans les seringues pendant plus de 2 heures, les seringues remplies et les aiguilles utilisées doivent être mises au rebut.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

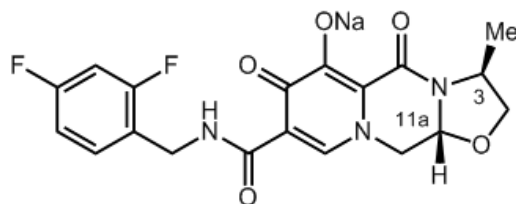
Cabotégravir – comprimés pour la voie orale

Nom propre : cabotégravir sodique

Nom chimique : (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorophényl)méthyl]-6-hydroxy-3-méthyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide de sodium

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{16}F_2N_3NaO_5$
427,33 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le cabotégravir sodique est un solide blanc ou blanchâtre légèrement soluble dans l'eau. Il est pratiquement insoluble à presque tous les pH de la gamme physiologique.

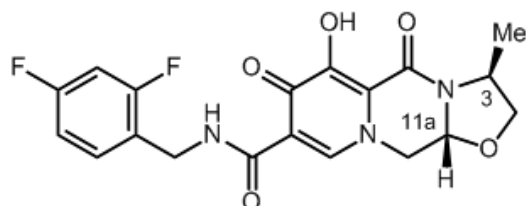
Cabotégravir – suspension injectable à libération prolongée

Nom propre : cabotégravir

Nom chimique : (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorophényl)méthyl]-6-hydroxy-3-méthyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$
405,35 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le cabotégravir est un solide blanc ou blanchâtre pratiquement insoluble dans l'eau. Il est pratiquement insoluble à presque tous les pH de la gamme physiologique.

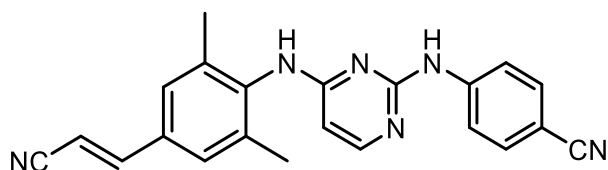
Rilpivirine – suspension injectable à libération prolongée

Nom propre : rilpivirine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{18}N_6$
366,42 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La rilpivirine est une substance médicamenteuse sous forme de poudre de couleur blanche ou jaunâtre. Elle est pratiquement insoluble ou insoluble en milieu aqueux aux pH de la gamme physiologique.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de l'infection par le VIH de type 1 chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL).

Injections mensuelles : études FLAIR et ATLAS

Méthodes et données démographiques – Études FLAIR et ATLAS

L'efficacité de VOCABRIA et celle de CABENUVA administré une fois par mois ont été évaluées dans le cadre de deux études de non-infériorité de phase 3 ouverts, multicentriques, contrôlés par un témoin actif, avec répartition aléatoire et groupes parallèles (études FLAIR [201584] et ATLAS [201585]) menés auprès de patients présentant une suppression virologique.

Tableau 23 Résumé de la méthodologie des études FLAIR et ATLAS (études déterminantes de phase 3)

N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée
<p>FLAIR (201584)</p>	<p>Étude de non-infériorité, ouverte, multicentrique, contrôlée par un témoin actif, avec répartition aléatoire et groupes parallèles</p> <p>Les patients, qui étaient infectés par le VIH-1 et qui n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral (n = 629), ont suivi pendant 20 semaines un schéma thérapeutique comprenant le DTG, un ITBI (DTG + ABC + 3TC ou DTG + 2 autres INTI chez les sujets porteurs de l'allèle <i>HLA-B*5701</i>).</p> <p>Ceux qui présentaient une suppression virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies par mL; n = 566) ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir l'association cabotégravir + rilpivirine (traitement préliminaire par voie orale + injections mensuelles) ou pour poursuivre le TAC.</p> <p>Paramètre principal Proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la 48^e semaine (algorithme Snapshot pour la population ITT-E)</p>	<p>Traitement associant le cabotégravir à la rilpivirine Traitement préliminaire par voie orale (au moins 4 semaines) : administration quotidienne d'un comprimé de 30 mg de cabotégravir (VOCABRIA) et d'un comprimé de 25 mg de rilpivirine (EDURANT)</p> <p>Injections i.m. mensuelles (44 semaines additionnelles) : cabotégravir en suspension injectable à longue durée d'action + rilpivirine en suspension injectable à longue durée d'action (CABENUVA)</p> <p>Traitement antirétroviral alors en cours (TAC) Traitement de 48 semaines : administration orale du schéma DTG + ABC + 3TC ou du schéma DTG + 2 autres INTI chez les sujets porteurs de l'allèle <i>HLA-B*5701</i></p>
<p>ATLAS (201585)</p>	<p>Étude de non-infériorité, ouverte, multicentrique, contrôlée par un témoin actif avec répartition aléatoire et groupes parallèles</p> <p>Les patients, qui étaient infectés par le VIH-1, qui avaient déjà reçu un traitement antirétroviral et qui présentaient une réponse virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies par mL pendant au moins 6 mois [médiane : 4,3 ans]), n = 616), ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association cabotégravir + rilpivirine (traitement préliminaire par voie orale + injections mensuelles) ou pour poursuivre le TAC.</p> <p>Paramètre principal : Proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la 48^e semaine (algorithme Snapshot pour la population ITT-E)</p>	<p>Traitement associant le cabotégravir à la rilpivirine Traitement préliminaire par voie orale (au moins 4 semaines) : administration quotidienne d'un comprimé de 30 mg de cabotégravir (VOCABRIA) et d'un comprimé de 25 mg de rilpivirine (EDURANT)</p> <p>Injections i.m. mensuelles (44 semaines additionnelles) : cabotégravir en suspension injectable à longue durée d'action + rilpivirine en suspension injectable à longue durée d'action (CABENUVA)</p> <p>TAC Traitement de 48 semaines : administration orale du schéma INNTI + 2 INTI, du schéma IP + 2 INTI ou du schéma ITBI + 2 INTI</p>

Les caractéristiques démographiques des sujets des études FLAIR et ATLAS sont résumées dans le **Tableau 24** et le **Tableau 25**.

Tableau 24 Résumé des caractéristiques démographiques des sujets des études FLAIR (201584) et ATLAS (201585) et de la population ITT-E (données groupées)

Caractéristique démographique	Étude FLAIR (201584)		Étude ATLAS (201585)		Données groupées	
	CAB + RPV N = 283	TAC N = 283	CAB + RPV N = 308	TAC N = 308	CAB + RPV N = 591	TAC N = 591
Âge (ans)						
Médiane (min.-max.)	34,0 (19-68)	34,0 (18-68)	40,0 (21-74)	43,0 (18-82)	38,0 (19-74)	38,0 (18-82)
Groupe d'âge (ans), n (%)						
< 35	143 (51)	145 (51)	80 (26)	80 (26)	223 (38)	225 (38)
35 à < 50	107 (38)	109 (39)	162 (53)	132 (43)	269 (46)	241 (41)
≥ 50	33 (12)	29 (10)	66 (21)	96 (31)	99 (17)	125 (21)
Sexe à la naissance, n (%)						
Femmes	63 (22)	64 (23)	99 (32)	104 (34)	162 (27)	168 (28)
Hommes	220 (78)	219 (77)	209 (68)	204 (66)	429 (73)	423 (72)
Indice de masse corporelle (kg/m²) au départ^a						
Médiane (min.-max.)	24,10 (17,3-44,9)	24,00 (12,6-47,4)	25,50 (15,3-50,9)	25,50 (17,8-57,7)	24,90 (15,3-50,9)	24,80 (12,6-57,7)
Sous-groupes définis en fonction de la race, n (%)						
Afro-Américains/ sujets d'ascendance africaine	47 (17)	56 (20)	62 (20)	77 (25)	109 (18)	133 (23)
Asiatiques	12 (4)	15 (5)	22 (7)	13 (4)	34 (6)	28 (5)
Blancs	216 (76)	201 (71)	214 (69)	207 (67)	430 (73)	408 (69)
Autres	8 (3)	9 (3)	10 (3)	11 (4)	18 (3)	20 (3)
TAC : traitement antirétroviral alors en cours						
Étude 201584 : TAC = ABC + DTG + 3TC ou DTG + 2 INTI chez les sujets porteurs de l'allèle <i>HLA B*5701</i>						
Étude 201585 : TAC = INNTI + 2 INTI ou IP + 2 INTI ou ITBI + 2 INTI						
^a Valeurs initiales de l'étude 201584 = valeurs initiales de la période d'induction (semaine -20)						

Tableau 25 Résumé des caractéristiques initiales des sujets des études FLAIR (201584) et ATLAS (201585) et de la population ITT-E (données groupées)

	Étude FLAIR (201584)		Étude ATLAS (201585)		Données groupées	
	CAB + RPV	TAC	CAB + RPV	TAC	CAB + RPV	TAC
	(N = 283)	(N = 283)	(N = 308)	(N = 308)	(N = 591)	(N = 591)
Taux d'ARN du VIH-1 (copies/mL) au début de la période d'induction (semaine -20), n (%)						
< 100 000	227 (80)	227 (80)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
≥ 100 000	56 (20)	56 (20)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Temps écoulé entre la 1^{re} mesure d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL et le début de la phase d'entretien						
Médiane, semaines (IIQ)	16,10 (de 12,40 à 16,10)	16,10 (de 15,30 à 16,30)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Temps écoulé entre la 1^{re} dose du traitement antirétroviral et le début de la phase d'entretien						
Temps	20 semaines ^a	20 semaines ^a	52 mois ^b (IIQ : de 33 à 87)	52 mois ^b (IIQ : de 33 à 84)		
N^{bre} de lymphocytes CD4+ au départ (cellules/mm³)						
Médiane (IIQ)	624 (de 473 à 839)	625 (de 472 à 799)	654 (de 497 à 816)	653 (de 488 à 844)	645 (de 487 à 824)	641 (de 480 à 821)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ au départ (cellules/mm³), n (%)						
< 350	19 (7)	27 (10)	23 (7)	27 (9)	42 (7)	54 (9)
≥ 350 à < 500	64 (23)	60 (21)	56 (18)	57 (19)	120 (20)	117 (20)
≥ 500	200 (71)	196 (69)	229 (74)	224 (73)	429 (73)	420 (71)
Données dérivées sur le stade de l'infection par le VIH au départ, classification des CDC, n (%)						
Stade 1 de l'infection à VIH	200 (71)	196 (69)	229 (74)	224 (73)	429 (73)	420 (71)
Stade 2 de l'infection à VIH	78 (28)	82 (29)	78 (25)	83 (27)	156 (26)	165 (28)
Stade 3 de l'infection à VIH	5 (2)	5 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	6 (1)	6 (1)
Sous-type prédominant du VIH au début de la période d'induction (semaine -20)						
A	46 (16)	36 (13)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
B	174 (61)	174 (61)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
C	18 (6)	20 (7)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Classe thérapeutique du troisième agent utilisé au départ, n (%)						
INNTI	n.d.	n.d.	155 (50)	155 (50)	n.d.	n.d.
ITBI ^c	n.d.	n.d.	102 (33)	99 (32)	n.d.	n.d.
IP	n.d.	n.d.	51 (17)	54 (18)	n.d.	n.d.
Hépatite C, n (%)						
Non réactif	264 (93)	274 (97)	285 (93)	277 (90)	n.d.	n.d.
Réactif	19 (7)	9 (3)	23 (7)	31 (10)	n.d.	n.d.

TAC : traitement antirétroviral alors en cours

Étude 201584 : TAC = ABC + DTG + 3TC ou DTG + 2 INTI chez les sujets porteurs de l'allèle *HLA B*5701*

Étude 201585 : TAC = INNTI + 2 INTI ou IP + 2 INTI ou ITBI + 2 INTI

^a Période d'induction de 20 semaines de l'étude 201584

^b Résultats présentés sous forme de médiane

^c Tous les sujets de l'étude FLAIR (201584) recevaient un ITBI comme troisième agent au départ.

Résultats des études FLAIR et ATLAS

Le principal paramètre d'évaluation des études FLAIR et ATLAS était la proportion de patients présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la 48^e semaine (algorithme Snapshot pour la population en intention de traiter exposée [ITT-E]).

Au cours des études FLAIR et ATLAS, CABENUVA s'est révélé non inférieur au TAC en ce qui a trait à la proportion de patients présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL (voir **Tableau 26**).

Les résultats relatifs à la non-infériorité obtenus dans les études FLAIR et ATLAS montrent que la durée de la suppression virologique selon le taux d'ARN du VIH-1 (< 6 mois ou ≥ 6 mois) observée avant l'instauration du traitement par CABENUVA n'influe pas sur les taux de réponse globaux.

Dans l'étude FLAIR, les résultats observés à la 96^e semaine sont restés comparables à ceux de la 48^e semaine. La proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL dans le groupe recevant l'association cabotégravir et rilpivirine (n = 283) et dans le groupe recevant le traitement antirétroviral alors en cours (TAC) [n = 283] a été de 3,2 % dans chaque groupe (différence ajustée entre l'association cabotégravir et rilpivirine et le TAC [0,0; IC à 95 % : -2,9 à 2,9]). La proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL dans le groupe recevant l'association cabotégravir et rilpivirine et dans le groupe recevant le TAC a été de 87 % et de 89 %, respectivement [-2,8; IC à 95 % : -8,2 à 2,5]).

Dans l'étude FLAIR, à la 124^e semaine (phase de prolongation), l'innocuité et l'efficacité de CABENUVA ont été évaluées chez les patients qui sont passés (à la 100^e semaine) de leur traitement antirétroviral alors en cours à CABENUVA, avec ou sans traitement préliminaire par voie orale, ce qui a créé un groupe (n = 121) recevant un traitement préliminaire par voie orale et un groupe (n = 111) passant directement aux injections. À la 124^e semaine, la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL a été de 0,8 % et de 0,9 % dans le groupe recevant un traitement préliminaire par voie orale et dans le groupe passant directement aux injections, respectivement. Les taux de suppression virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) ont été similaires dans le groupe recevant un traitement préliminaire par voie orale (113/121 [93,4 %]) et dans le groupe passant directement aux injections (110/111 [99,1 %]). Dans le groupe qui est passé directement aux injections, aucun nouveau problème d'innocuité lié à l'omission du traitement préliminaire par voie orale n'a été mis en évidence.

Les différences observées entre les groupes de traitement des études FLAIR et ATLAS quant aux caractéristiques initiales des patients (nombre de lymphocytes CD4+, sexe, âge, race, IMC, classe thérapeutique du troisième agent utilisé au départ) étaient comparables (voir **Tableau 27**). Les patients présentaient une suppression virologique avant le premier jour (étude FLAIR) ou avant leur admission (étude ATLAS); aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée par rapport au départ en ce qui concerne le nombre de lymphocytes CD4+.

Tableau 26 Résultats virologiques obtenus à la 48^e semaine du traitement attribué lors de la répartition aléatoire par les sujets des études FLAIR et ATLAS et la population en ITT-E (données groupées) [algorithme Snapshot]

	Étude FLAIR		Étude ATLAS		Données groupées	
	CAB + RPV (N = 283) n (%)	TAC (N = 283) n (%)	CAB + RPV (N = 308) n (%)	TAC (N = 308) n (%)	CAB + RPV (N = 591) n (%)	TAC (N = 591) n (%)
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL^a	6 (2)	7 (2)	5 (2)	3 (1)	11 (2)	10 (2)
Différence entre les traitements^b	-0,4 % (IC à 95 % : de -2,8 à 2,1 %)		0,7 % (IC à 95 % : de -1,2 à 2,5 %)		0,2 % (IC à 95 % : de -1,4 à 1,7 %)	
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	265 (94)	264 (93)	285 (93)	294 (95)	550 (93)	558 (94)
Différence entre les traitements^c	0,4 % (IC à 95 % : de -3,7 à 4,5 %)		-3,0 % (IC à 95 % : de -6,7 à 0,7 %)		-1,4 % (IC à 95 % : de -4,1 à 1,4 %)	
Absence de données virologiques pour la fenêtre temporelle de 48 semaines	12 (4)	12 (4)	18 (6)	11 (4)	30 (5)	23 (4)
Abandon de l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès	8 (3)	2 (< 1)	11 (4)	5 (2)	19 (3)	7 (1)
Abandon de l'étude pour d'autres motifs	4 (1)	10 (4)	7 (2)	6 (2)	11 (2)	16 (3)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	0	0	0	0	0	0

CAB : cabotégravir; IC : intervalle de confiance; n : nombre de sujets dans chaque groupe de traitement; RPV : rilpivirine; TAC : traitement antirétroviral alors en cours

^a Comprend les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont cessé le traitement alors qu'ils ne présentaient pas de suppression virologique.

^b Différence entre les traitements ([cabotégravir et rilpivirine] – TAC) corrigée en fonction des facteurs de stratification initiaux et évaluée en utilisant une marge de non-infériorité de 6 % (études FLAIR et ATLAS) et de 4 % (données groupées) [population en ITT-E]

^c Différence entre les traitements ([cabotégravir et rilpivirine] – TAC) corrigée en fonction des facteurs de stratification initiaux et évaluée en utilisant une marge de non-infériorité de -10 % (études FLAIR et ATLAS et données groupées) [population en ITT-E]

Tableau 27 Proportion de sujets des études FLAIR et ATLAS qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/mL à la 48^e semaine selon les principales caractéristiques initiales (algorithme Snapshot)

Caractéristique initiale	Données groupées des études FLAIR et ATLAS	
	CAB + RPV N = 591 n/N (%)	TAC N = 591 n/N (%)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ au départ (cellules/mm³)		
< 350	0/42	2/54 (4)
\geq 350 à < 500	5/120 (4)	0/117
\geq 500	6/429 (1)	8/420 (2)
Sexe		
Hommes	6/429 (1)	9/423 (2)
Femmes	5/162 (3)	1/168 (< 1)
Race		
Blancs	9/430 (2)	7/408 (2)
Afro-Américains/sujets d'ascendance africaine	2/109 (2)	3/133 (2)
Asiatiques/autres	0/52	0/48
IMC		
< 30 kg/m ²	6/491 (1)	8/488 (2)
\geq 30 kg/m ²	5/100 (5)	2/103 (2)
Âge (ans)		
< 50	9/492 (2)	8/466 (2)
\geq 50	2/99 (2)	2/125 (2)
Traitement antirétroviral initial attribué lors de la répartition aléatoire		
Schéma comprenant un IP	1/51 (2)	0/54
Schéma comprenant un ITBI	6/385 (2)	9/382 (2)
Schéma comprenant INNTI	4/155 (3)	1/155 (< 1)

Remarques : CAB : cabotégravir; RPV : rilpivirine; TAC : traitement antirétroviral alors en cours

Injections tous les deux mois : étude ATLAS-2M

Méthodes et données démographiques – Étude ATLAS-2M

L'efficacité de CABENUVA administré tous les deux mois a été évaluée dans le cadre d'un essai de non-infériorité de phase 3, ouvert, multicentrique, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, mené auprès de patients présentant une suppression virologique.

Tableau 28 Résumé de la méthodologie de l'étude ATLAS-2M

N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée
ATLAS-2M (207966)	<p>Étude de non-infériorité, ouverte, multicentrique, avec répartition aléatoire et groupes parallèles</p> <p>Des patients infectés par le VIH-1 qui avaient déjà reçu un traitement antirétroviral, qui présentaient une suppression virologique (n = 1045) et recevaient un traitement standard ou le traitement administré dans le cadre de l'étude ATLAS ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association cabotégravir et rilpivirine administrée une fois par mois ou tous les deux mois.</p> <p>Paramètre principal : Proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/mL à la 48^e semaine (algorithme Snapshot pour la population ITT-E)</p>	<p>Les sujets qui n'étaient pas déjà traités par l'association cabotégravir + rilpivirine au départ ont reçu un traitement préliminaire par voie orale (pendant au moins 4 semaines) : administration quotidienne d'un comprimé de 30 mg de cabotégravir (VOCABRIA) et d'un comprimé de 25 mg de rilpivirine (EDURANT).</p> <p>Administration mensuelle de l'association cabotégravir + rilpivirine : Injections i.m. mensuelles (44 semaines additionnelles) : après les injections initiales, administration de 2 mL (400 mg) de cabotégravir en suspension injectable à longue durée d'action et de 2 mL (600 mg) de rilpivirine en suspension injectable à longue durée d'action (CABENUVA)</p> <p>Administration tous les 2 mois de l'association cabotégravir + rilpivirine : Injections i.m. tous les 2 mois (44 semaines additionnelles) : après les injections initiales, administration de 3 mL (600 mg) de cabotégravir en suspension injectable à longue durée d'action et de 3 mL (900 mg) de rilpivirine en suspension injectable à longue durée d'action (CABENUVA)</p>

Les caractéristiques démographiques des sujets de l'étude ATLAS-2M sont résumées dans le **Tableau 29** et le **Tableau 30**.

Tableau 29 Résumé des caractéristiques démographiques des sujets de l'étude ATLAS-2M (207966) [population ITT-E]

Caractéristique démographique	Administration tous les 2 mois (N = 522)	Administration 1 fois par mois (N = 523)
Âge (ans)		
Médiane (min.-max.)	42,0 (20-83)	42,0 (19-75)
Groupe d'âge (ans), n (%)		
< 35	137 (26)	145 (28)
35 à < 50	242 (46)	239 (46)
≥ 50	143 (27)	139 (27)

Caractéristique démographique	Administration tous les 2 mois (N = 522)	Administration 1 fois par mois (N = 523)
Sexe à la naissance, n (%)		
Femmes	137 (26)	143 (27)
Hommes	385 (74)	380 (73)
Indice de masse corporelle (kg/m²) au départ		
Médiane (min.-max.)	25,724 (17,75-48,27)	25,923 (16,57-77,52)
Race, n (%)		
Blancs	370 (71)	393 (75)
Autres que Blancs	152 (29)	130 (25)
Noirs ou Afro-Américains	101 (19)	90 (17)

Tableau 30 Résumé des caractéristiques initiales des sujets de l'étude ATLAS-2M (207966)
[population ITT-E]

	Administration tous les 2 mois (N = 522)	Administration 1 fois par mois (N = 523)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ au départ (cellules/mm³)		
Médiane (IIQ)	642 (499 à 827)	688 (523 à 878)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ au départ (cellules/mm³), n (%)		
< 350	35 (7)	27 (5)
350 à < 500	96 (18)	89 (17)
≥ 500	391 (75)	407 (78)
Données dérivées sur le stade de l'infection par le VIH au départ selon la classification des CDC, n (%)		
Stade 1 de l'infection à VIH	391 (75 %)	407 (78 %)
Stade 2 de l'infection à VIH	129 (25 %)	113 (22 %)
Stade 3 de l'infection à VIH	2 (< 1 %)	3 (< 1 %)
Classe thérapeutique du troisième agent utilisé au départ, n (%)		
INNTI	368 (70)	382 (73)
ITBI	334 (64)	341 (65)
IP	115 (22)	111 (21)
Hépatite B		
n	522	522
Résultat négatif	520 (> 99)	521 (> 99)
Résultat positif	2 (< 1)	1 (< 1)
Hépatite C		
n	522	522
Résultat négatif	517 (> 99)	516 (99)
Résultat positif	5 (< 1)	6 (1)
Hépatite B et hépatite C		
n	522	522
Hépatite B seulement	2 (< 1)	1 (< 1)
Hépatite C seulement	5 (< 1)	6 (1)
Hépatite B et hépatite C	0	0
Ni l'une ni l'autre	515 (99)	515 (99)

Remarque : Les sujets présentant des marqueurs sérologiques de l'hépatite B au départ chez qui il a été déterminé par la suite que l'infection n'était pas active ont été autorisés à participer à l'étude.

Remarque : Un résultat positif à l'égard de l'hépatite C s'entend d'un résultat positif au test de dépistage des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC.

Résultats de l'étude ATLAS-2M

Au cours de l'étude ATLAS-2M, l'association cabotégravir et rilpivirine administrée tous les deux mois s'est révélée non inférieure à l'association cabotégravir et rilpivirine administrée une fois par mois quant à la proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL (1,7 % et 1,0 %, respectivement) à la 48^e semaine. La différence entre les traitements (cabotégravir et rilpivirine administrés tous les deux mois et cabotégravir et rilpivirine administrés une fois par mois) corrigée (0,8;

IC à 95 % : de -0,6 à 2,2) a satisfait le critère de non-infériorité (borne supérieure de l'IC à 95 % en dessous de 4 %). En outre, l'association cabotégravir et rilpivirine administrée tous les deux mois s'est révélée non inférieure à l'association cabotégravir et rilpivirine administrée une fois par mois quant à la proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL (94 % et 93 %, respectivement) à la 48^e semaine. La différence entre les traitements (cabotégravir et rilpivirine administrés tous les deux mois et cabotégravir et rilpivirine administrés une fois par mois) corrigée (0,8; IC à 95 % : de -2,1 à 3,7) a satisfait le critère de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % au-dessus de -10 %) [voir **Tableau 31**].

La non-infériorité de l'association cabotégravir et rilpivirine observée dans le cadre de l'étude ATLAS-2M est aussi étayée par les résultats relatifs à l'exposition antérieure à ce traitement (c.-à-d. aucune exposition, de 1 à 24 semaines et > 24 semaines), qui n'a pas eu d'effet sur les taux de réponse globaux.

Au cours de l'étude ATLAS-2M, les différences observées entre les deux groupes de traitement quant aux caractéristiques initiales des sujets (nombre de lymphocytes CD4+, âge, race et IMC) étaient comparables. Chez les femmes qui avaient déjà été exposées à l'association cabotégravir et rilpivirine pendant au moins 1 semaine et en ce qui concerne la classe thérapeutique du troisième agent utilisé au départ, une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes de traitement.

Au cours de l'étude ATLAS-2M, les différences observées entre les traitements quant à l'atteinte du paramètre principal selon les caractéristiques initiales des patients (nombre de lymphocytes CD4+, sexe, race, IMC, âge et antécédents d'exposition à l'association cabotégravir et rilpivirine) n'étaient pas importantes sur le plan clinique.

Tableau 31 Résultats virologiques obtenus à la 48^e semaine de traitement par les sujets de l'étude à répartition aléatoire ATLAS-2M (algorithme Snapshot)

	Administration tous les 2 mois	Administration 1 fois par mois
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Différence entre les traitements, % (IC à 95 %)*	0,8 (de -0,6 à 2,2)	
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	492 (94,3)	489 (93,5)
Différence entre les traitements, % (IC à 95 %)*	0,8 (de -2,1 à 3,7)	
Absence de données virologiques pour la fenêtre temporelle de 48 semaines	21 (4,0)	29 (5,5)
Motifs :		
Abandon de l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès	9 (1,7)	13 (2,5)
Abandon de l'étude pour d'autres motifs ^a	12 (2,3)	16 (3,1)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	0	0

* Corrigée en fonction des facteurs de stratification initiaux.

† Comprend les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont cessé le traitement alors qu'ils ne présentaient pas de suppression virologique.

N : nombre de sujets dans chaque groupe de traitement; IC : intervalle de confiance; TAC : traitement antirétroviral alors en cours

Tableau 32 Proportion de sujets de l'étude ATLAS-2M qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/mL à la 48^e semaine selon les principales caractéristiques initiales (algorithme Snapshot)

		Nombre de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/mL / Nombre total de sujets évalués (%)	
		Administration tous les 2 mois	Administration 1 fois par mois
N^{bre} de lymphocytes CD4+ au départ (cellules/mm³)	< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 à < 500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	\geq 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sexe	Hommes	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femmes	5/137 (3,5)	0/143
Race	Blancs	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Autres que Blancs	4/152 (2,6)	0/130
	Noirs/Afro-Américains	4/101 (4,0)	0/ 90
	Autres que Noirs/ Afro-Américains	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	\geq 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Âge (ans)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 à < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	> 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Antécédents d'exposition à l'association cabotégravir et rilpivirine	Aucune exposition	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	\geq 1 à 24 semaines	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 semaines	1/126 (0,8)	0/128

IMC : indice de masse corporelle.

Au cours de l'étude ATLAS-2M, l'association cabotégravir et rilpivirine administrée tous les deux mois est demeurée non inférieure à l'association cabotégravir et rilpivirine administrée une fois par mois jusqu'à la 96^e semaine. Les résultats d'efficacité à la 96^e semaine concordent avec ceux de la 48^e semaine quant au paramètre d'évaluation principal. La proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/mL à la 96^e semaine représentait 2,1 % (11 sujets) de ceux qui avaient reçu l'association cabotégravir et rilpivirine tous les deux mois (n = 522) et 1,1 % (6 sujets) de ceux qui

avaient reçu l'association cabotégravir et rilpivirine une fois par mois (n = 523) [la différence ajustée entre le traitement par l'association cabotégravir et rilpivirine administré tous les deux mois et celui administré une fois par mois étant de 1,0 (IC à 95 % : de -0,6 à 2,5)] [population en ITT-E]. La proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la 96^e semaine représentait 91,0 % (475 sujets) de ceux qui avaient reçu l'association cabotégravir et rilpivirine tous les deux mois et 90,2 % (472 sujets) de ceux qui avaient reçu l'association cabotégravir et rilpivirine une fois par mois (la différence ajustée entre le traitement par l'association cabotégravir et rilpivirine administré tous les deux mois et celui administré une fois par mois étant de 0,8 [IC à 95 % : de -2,8 à 4,3]) [population en ITT-E].

Analyse *a posteriori*

Des analyses multivariées des données groupées des études de phase 3 (ATLAS, FLAIR et ATLAS-2M), qui ont été obtenues auprès de 1039 adultes infectés par le VIH n'ayant jamais reçu d'injection de cabotégravir et de rilpivirine à longue durée d'action, ont permis d'examiner l'influence sur l'échec virologique confirmé (EVC) des caractéristiques virales et démographiques initiales des patients, des schémas posologiques et des concentrations de médicaments dans le plasma après le début de l'étude, à l'aide d'une modélisation par régression comprenant une procédure de sélection des variables. À la semaine 48 de ces études, 1,25 % (13/1039) des participants avaient présenté un EVC pendant le traitement par cabotégravir et rilpivirine.

Quatre covariables ont été associées de manière significative ($p < 0,05$ pour chaque rapport de cotes ajusté) à un risque accru d'EVC : présence de mutations de résistance à la rilpivirine au départ confirmée par génotypage sur ADN proviral, VIH-1 de sous-type A6/A1 (associé au polymorphisme L74I de l'intégrase), concentration minimale de la rilpivirine 4 semaines après l'injection initiale, et IMC ≥ 30 kg/m² (associé à la pharmacocinétique du cabotégravir). D'autres variables, notamment le schéma d'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin et d'autres sous-types viraux (autres que A6/A1), n'ont pas été associées de manière significative à un EVC. Aucune caractéristique initialement présente de manière isolée n'a permis de prédire l'échec virologique. Cependant, la présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes au départ a été associée à risque accru d'EVC : mutations de résistance à la rilpivirine, VIH-1 de sous-type A6/A1 et IMC ≥ 30 kg/m².

Tableau 33 Résultats observés à la semaine 48 selon la présence de certaines caractéristiques au départ (mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type viral A6/A1¹ et IMC ≥ 30 kg/m²)

N ^{bre} de caractéristiques présentes au départ	Succès virologique (%) ²	Échec virologique confirmé (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
TOTAL (intervalle de confiance à 95 %)	980/1039 (94,3) (92,74 %, 95,65 %)	13/1039 (1,25) (0,67 %, 2,13 %)

¹ VIH-1 de sous-type A1 ou A6 selon la classification fondée sur les séquences du VIH figurant dans la base de données de la Bibliothèque nationale de Los Alamos (données de juin 2020)

² Taux d'ARN viral < 50 copies/mL selon l'algorithme Snapshot de la FDA

³ Défini comme deux mesures consécutives d'un taux d'ARN du VIH > 200 copies/mL

⁴ Valeur prédictive positive (VPP) < 1 %; valeur prédictive négative (VPN) de 98 %; sensibilité de 8 %; spécificité de 74 %

⁵ VPP de 26 %; VPN de 99,6 %; sensibilité de 69 %; spécificité de 97,5 %

Enfants de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg : étude MOCHA

L'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du cabotégravir à prise orale et injectable et de la rilpivirine à prise orale et injectable sont actuellement évaluées dans le cadre d'une étude de phase 1/2, non comparative, multicentrique et ouverte en cours, l'étude MOCHA (IMPAACT 2017). L'objectif principal à la 16^e semaine était de confirmer que la dose de cabotégravir à prise orale et injectable et de rilpivirine injectable employée chez les adultes pouvait l'être chez les adolescents infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique, par l'évaluation de l'innocuité et de la pharmacocinétique dans cette population.

Dans le cadre de l'étude MOCHA, 23 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique, ont été répartis dans l'un des deux groupes de la cohorte 1, 1C ou 1R, selon leur traitement de fond antirétroviral. Dans la cohorte 1C, les participants (n = 8) ont reçu un comprimé de cabotégravir de 30 mg par jour pendant 1 mois, suivi de trois injections mensuelles de cabotégravir (1^{er} mois : injection de 600 mg, 2^e et 3^e mois : injection de 400 mg) tout en poursuivant leur traitement de fond antirétroviral. Dans la cohorte 1R, les participants (n = 15) ont reçu un comprimé de rilpivirine de 25 mg par jour pendant 1 mois, suivi de trois injections mensuelles de rilpivirine (n = 13) [1^{er} mois : injection de 900 mg, 2^e et 3^e mois : injection de 600 mg], tout en poursuivant leur traitement de fond antirétroviral.

Dans la cohorte 1C, l'âge médian des participants au début de l'étude était de 14,5 ans et leur poids médian était de 57,2 kg (min.-max. : 43,0-73,5); 25 % étaient des femmes; 100 % étaient de race autre que blanche; aucun participant ne présentait une numération des CD4+ < 350 cellules par mm³ (médiane : 725; min.-max. : 629-924). Dans la cohorte 1R, l'âge médian des participants au début de l'étude était de 17 ans; leur poids médian était de 63,0 kg (min.-max. : 44,1-98,5); 53 % étaient des femmes; 73 % étaient de race autre que blanche; aucun participant ne présentait une numération des CD4+ < 350 cellules par mm³ (médiane : 827; min.-max. : 439-1 509).

Lors de l'analyse préliminaire effectuée à la 16^e semaine, les paramètres pharmacocinétiques du cabotégravir à prise orale et injectable et de la rilpivirine injectable observés chez les adolescents ont atteint les cibles d'exposition fondées sur les données chez les adultes (voir 10.3 Pharmacocinétique).

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Le cabotégravir a exercé une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage; la concentration moyenne de cet agent nécessaire pour réduire la réplication virale de 50 % (CE₅₀) était de 0,22 nM dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP), de 0,74 nM dans les cellules HEK 293 et de 0,57 nM dans les cellules MT-4. Dans les cultures cellulaires, le cabotégravir a également exercé une activité antivirale contre 24 isolats cliniques du VIH-1 (3 isolats de chacun des variants du groupe M [variants A, B, C, D, E, F et G] et 3 isolats du groupe O); ses CE₅₀ variaient de 0,02 à 1,06 nM dans le cas du VIH-1. Les CE₅₀ du cabotégravir contre 3 isolats cliniques du VIH-2 variaient entre 0,10 et 0,14 nM. On ne dispose d'aucune donnée clinique chez les patients porteurs du VIH-2.

La rilpivirine a exercé une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage dans une lignée de lymphocytes T en présence d'une infection aiguë, la CE₅₀ médiane pour le VIH-1/IIIB étant de 0,73 nM (0,27 ng/mL). La rilpivirine a également exercé une activité antivirale contre un large

éventail d'isolats primaires du groupe M du VIH-1 (variants A, B, C, D, F, G et H) avec des valeurs de CE₅₀ médianes allant de 0,07 à 1,01 nM et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE₅₀ allant de 2,88 à 8,45 nM.

Activité antivirale en association avec d'autres agents antiviraux

Ni le cabotégravir ni la rilpivirine n'ont exercé d'activité antagoniste contre les agents anti-VIH évalués ou l'un contre l'autre lorsqu'ils ont été évalués ensemble (les évaluations *in vitro* ont porté sur des associations avec la rilpivirine, la lamivudine, le ténofovir et l'emtricitabine).

Effet du sérum humain et des protéines sériques

D'après les résultats d'études *in vitro*, la CE₅₀ du cabotégravir varierait par un facteur de 408 en présence de sérum humain pur (résultat fondé sur l'extrapolation) et la CE₅₀ corrigée pour les protéines sériques (CE₅₀-CP) a été évaluée à 102 nM dans les cellules MT-4. La rilpivirine est fortement liée (dans une proportion d'environ 99,7 %) aux protéines plasmatiques *in vitro*, principalement à l'albumine.

Résistance *in vitro*

Isolement à partir de VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes : Des virus résistants au cabotégravir ont été sélectionnés après des passages successifs d'une souche IIB du VIH-1 dans des cultures de cellules de la lignée MT-2 en présence de cabotégravir. Les substitutions d'acides aminés au sein du domaine intégrase observées qui ont diminué la sensibilité au cabotégravir incluaient : Q146L (facteur de variation : de 1,3 à 4,6), S153Y (facteur de variation : de 2,8 à 8,4) et I162M (facteur de variation : 2,8). La substitution T124A au sein du domaine intégrase a aussi été observée seule (facteur de variation : de 1,1 à 7,4 pour la sensibilité au cabotégravir) et avec la substitution S153Y (facteur de variation : de 3,6 à 6,6 pour la sensibilité au cabotégravir) ou I162M (facteur de variation : 2,8 pour la sensibilité au cabotégravir). Les passages successifs en culture cellulaire de virus présentant les substitutions au sein du domaine intégrase Q148H, Q148K ou Q148R ont entraîné la sélection d'autres substitutions (C56S, V72I, L74M, V75A, T122N, E138K, G140S, G149A et M154I), les virus présentant ces substitutions étant moins sensibles au cabotégravir selon un facteur de variation allant de 2,0 à 410. Les réductions de la sensibilité les plus importantes étaient associées aux combinaisons de substitutions E138K+Q148K (facteur de variation : de 53 à 260) et V72I+E138K+Q148K (facteur de variation : 410).

Les souches résistant à la rilpivirine ont été sélectionnées dans des cultures cellulaires provenant d'abord de souches de VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents ainsi que de souches de VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés qui ont souvent été observées et qui ont diminué la sensibilité phénotypique des souches concernées à la rilpivirine étaient les suivantes : L100I; K101E; V106I et V106A; V108I; E138K, E138G, E138Q et E138R; V179F et V179I; Y181C et Y181I; V189I; G190E; H221Y; F227C; et M230I et M230L.

Résistance *in vivo*

Dans l'étude LATTE (administration par voie orale), 3 échecs virologiques confirmés (EVC) associés à une résistance étaient survenus à la semaine 96. Trois autres EVC associés à une résistance étaient survenus à la semaine 264. Les substitutions associées à la résistance au cabotégravir oral à la semaine 264 étaient les suivantes : Q148R (3), E138Q (1), G140A (1) et G140S (1). Les substitutions associées à la

résistance à la rilpivirine étaient les suivantes : E138A (1), K101E (1), K101K/E (1) et E138E/K (1). Tous sujets ayant présenté un EVC étaient porteurs d'un virus du sous-type B.

Dans l'étude LATTE-2 (injection à longue durée d'action), un seul cas d'EVC associé à une résistance était survenu à la semaine 48. La résistance au cabotégravir était associée à la substitution Q148R, tandis que la résistance aux INNTI était associée aux substitutions K103N, E138G et K238T. Le sujet ayant présenté cet EVC était porteur d'un virus du sous-type AG. Aucun EVC n'est survenu après la semaine 48.

Dans l'étude FLAIR, de la 48^e à la 96^e semaine, aucun nouvel EVC n'est survenu dans le groupe recevant l'association cabotégravir et rilpivirine, et 1 nouvel EVC est survenu dans le groupe ayant poursuivi le TAC.

Dans la phase de prolongation de l'étude FLAIR, 1 EVC est survenu à la 108^e semaine chez les sujets du groupe qui, après répartition aléatoire, avaient reçu l'association cabotégravir et rilpivirine. Le sujet ayant subi cet EVC présentait les substitutions V106V/A, V108V/I, E138G et M230L associées à la résistance aux INNTI selon un facteur de variation de 27 à l'égard de la rilpivirine, les substitutions N155H et R263K associées à la résistance aux ITBI selon un facteur de variation de 9 à l'égard du cabotégravir et de 3,8 à l'égard du dolutégravir. Dans le groupe passé directement du TAC aux injections de cabotégravir et rilpivirine à la 100^e semaine, 1 EVC est survenu à la 112^e semaine, et aucune substitution associée à la résistance aux ITBI n'a été décelée.

Dans l'étude FLAIR, le génotypage initial a été réalisé au moyen d'ARN du VIH-1; des mutations sont apparues pendant le traitement. Dans l'étude ATLAS, le génotypage initial a été réalisé au moyen d'ADN de CMSP; des mutations sont aussi apparues pendant le traitement. Le nombre de patients ayant subi un EVC était faible selon les données groupées des études FLAIR et ATLAS. D'après l'analyse de ces données groupées, il y a eu 7 EVC chez les patients ayant reçu l'association cabotégravir et rilpivirine (7/591; 1,2 %) et 7 EVC chez les patients qui ont poursuivi le TAC (7/591; 1,2 %). Les substitutions associées à une résistance au cabotégravir injectable à longue durée d'action qui ont été décelées à partir des données groupées des études ATLAS et FLAIR étaient les suivantes : G140R (n = 1), Q148R (n = 2) et N155H (n = 1). Les substitutions associées à une résistance à la rilpivirine étaient les suivantes : K101E (1), E138E/A/K/T (1), E138K (2), E138A (1), E138E/K (1) et E138K (1). Les patients ayant présenté un EVC étaient porteurs d'un virus du sous-type A, A1 ou AG.

Dans l'étude ATLAS-2M, les EVC étaient peu nombreux; à la 96^e semaine de l'étude, 11 sujets avaient subi un EVC : 9 sujets (1,7 %) du groupe recevant le traitement tous les deux mois et 2 sujets (0,4 %) du groupe recevant le traitement mensuel. Dix de ces EVC sont survenus au cours des 48 premières semaines. Un sujet supplémentaire dans le groupe recevant le traitement tous les deux mois a subi un EVC entre la 48^e et la 96^e semaine. Parmi les 11 sujets ayant subi un EVC (9 sujets traités toutes les 8 semaines et 2 sujets traités toutes les 4 semaines), 5 étaient porteurs d'un VIH-1 de sous-type B, 3 étaient porteurs d'un VIH-1 de sous-type A1 ou A, 2 étaient porteurs d'un VIH-1 de sous-type C et 1 était porteur d'un VIH-1 de sous-types complexes au début de l'étude.

En plus des 8 sujets du groupe recevant le traitement tous les deux mois mentionnés ci-dessus qui ont subi un EVC et ont été décrits dans l'analyse effectuée à la 48^e semaine, 1 sujet a subi un EVC à la 88^e semaine. Ce sujet présentait au départ deux mutations importantes associées à une résistance aux INNTI, soit la substitution K103N et la mutation Y181C associée à une résistance à la rilpivirine. La substitution L74L/I associée à une résistance aux ITBI a également été observée au départ. Au moment soupçonné de l'échec virologique, le virus ayant infecté ce sujet présentait toujours les mutations

associées à une résistance aux INNTI observées au départ, mais ne présentait plus la substitution L74I associée à une résistance aux ITBI et n'affichait aucune mutation supplémentaire associée à une résistance aux ITBI. Une analyse phénotypique a révélé que le virus était moins sensible à la rilpivirine (facteur de variation : 5,17), mais qu'il était sensible au cabotégravir (facteur de variation : 1,25).

Dans le groupe traité tous les deux mois, 5 sujets présentaient au départ les mutations associées à une résistance à la rilpivirine suivantes : Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ou E138E/A, et 1 sujet présentait la mutation associée à une résistance au cabotégravir G140G/R (en plus de la mutation associée à une résistance à la rilpivirine Y188Y/F/H/L déjà citée). Au moment soupçonné de l'échec virologique dans le groupe recevant le traitement tous les deux mois, 7 sujets présentaient d'importantes substitutions associées à une résistance aux INNTI; d'autres mutations étaient aussi apparues chez 3 de ces sujets entre le début de l'étude et le moment soupçonné de l'échec virologique (2 cas de mutation K101E et 1 cas de mutation E138E/K). Les facteurs de variation à l'égard de la rilpivirine chez ces 7 sujets allaient de 2,4 à 15. Cinq des 7 sujets affichant des substitutions associées à une résistance aux INNTI présentaient aussi d'importantes substitutions dirigées contre les ITBI, soit les substitutions N155H (2), Q148R ou Q148Q/R+N155N/H (2). Les facteurs de variation chez les sujets traités tous les deux mois allaient de 0,6 à 9,1 avec le cabotégravir, de 0,8 à 2,2 avec le dolutégravir et de 0,8 à 1,7 avec le bictégravir. Les analyses visant à déterminer le génotype et le phénotype de l'intégrase avaient échoué chez l'un des sujets, et le phénotype de la résistance au cabotégravir d'un autre sujet n'était pas disponible. Le polymorphisme L74I dirigé contre les ITBI a été observé chez 4 des 7 sujets. Trois sujets présentaient des substitutions associées à une résistance aux INTI au départ.

Dans le groupe traité une fois par mois, aucun des deux sujets ne présentait de substitutions associées à une résistance à la rilpivirine ou aux ITBI au départ. Un sujet présentait les polymorphismes G190Q + V189I dirigés contre les INNTI. Ces sujets présentaient aussi les substitutions M41L+D67N+L210W ou D67N associées à une résistance aux INTI. Au moment soupçonné de l'échec virologique, un sujet présentait des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (K101E + M230L) et l'autre, un nouveau polymorphisme associé à la résistance aux INNTI (V179V/I). Les facteurs de variation à l'égard de la rilpivirine étaient de 17 et de > 119,2. Les deux sujets présentaient des mutations associées à la résistance aux ITBI, soit N155N/H ou Q148R + E138E/K; les facteurs de variation étaient respectivement de 1,8 et 4,6 avec le cabotégravir, de 1,0 et 1,4 avec le dolutégravir et de 1,1 et 1,5 avec le bictégravir. Les deux sujets présentaient aussi des substitutions associées à une résistance aux INTI au départ.

Association entre la présence du virus du sous-type A1 avec substitution L74I dans le domaine intégrase en début de traitement et l'échec virologique de l'association cabotégravir et rilpivirine

Cinq des 7 patients ayant présenté un échec virologique avec l'association cabotégravir et rilpivirine au cours des études FLAIR et ATLAS étaient porteurs d'un VIH-1 de sous-type A1 présentant une substitution L74I au sein du domaine intégrase (L74I IN) au début du traitement et au moment des échecs. Les patients porteurs d'un virus du sous-type A1 ne présentant pas la substitution L74I IN au départ n'ont pas subi d'échec virologique (voir les résultats de l'étude FLAIR au **Tableau 34**). En outre, aucune résistance phénotypique au cabotégravir conférée par la présence d'une substitution L74I IN initiale n'a été détectée.

Les deux autres patients qui ont subi un échec virologique étaient porteurs d'un virus du sous-type AG ne présentant pas de substitution L74I IN. Six des échecs virologiques survenus chez des patients porteurs d'un virus du sous-type A1 ou AG provenaient de Russie, où la prévalence des sous-types A, A1 et AG est élevée. Les sous-types A, A1 et AG sont peu courants au Canada.

La présence de la substitution L74I IN dans d'autres sous-types de virus, comme le sous-type B fréquemment observé au Canada, n'a pas été associée à des échecs virologiques (voir **Tableau 34**). Contrairement aux échecs virologiques survenus dans les études de phase 3 FLAIR et ATLAS, qui concernaient des virus de sous-type A, A1 ou AG, les échecs virologiques de l'association cabotégravir et rilpivirine survenus au cours de l'étude clinique de phase 3 ATLAS-2M concernaient les sous-types de virus A1, A, B, C et complexe.

Tableau 34 Taux d'échec virologique dans l'étude FLAIR : analyse des paramètres initiaux (sous-types A1 et B et présence de la substitution L74I IN)

Caractéristiques	Cabotégravir et rilpivirine ^a	Traitement antirétroviral alors en cours ^b
Sous-type A1	3/8 (38 %)	1/4 (25 %)
Avec L74I IN	3/5 (60 %)	1/3 (33 %)
Sans L74I IN	0/3	0/1
Sous-type B	0/174	2/174 (1 %)
Avec L74I IN	0/12	0/11
Sans L74I IN	0/153	2/150 (1 %)
Données manquantes	0/9	0/13
Russie	4/54 (7 %)	1/39 (3 %)
Avec L74I IN	3/35 (9 %)	1/29 (3 %)
Sans L74I IN	1/12 (8 %)	0/7
Données manquantes	0/7	0/3

^a Quatre échecs virologiques sont survenus dans le groupe cabotégravir, dont un chez un sujet porteur d'un virus du sous-type AG.

^b Trois échecs virologiques sont survenus dans le groupe « traitement antirétroviral alors en cours », dont deux chez des sujets porteurs d'un virus du sous-type B.

Résistance croisée

Cabotégravir : Des cas de résistance croisée entre ITBI ont été observés. Le cabotégravir était moins efficace (facteur de variation supérieur à 5) contre la souche NL432 du VIH-1 recombinant présentant les substitutions d'acides aminés au sein du domaine intégrase suivantes : G118R, Q148K, Q148R, T66K+L74M, E92Q+N155H, E138A+Q148R, E138K+Q148K/R, G140C+Q148R, G140S+Q148H/K/R, Y143H+N155H et Q148R+N155H (facteur de variation : de 5,1 à 81). Les substitutions E138K+Q148K et Q148R+N155H sont celles qui ont le plus réduit la sensibilité des virus, selon des facteurs de variation respectifs de 81 et de 61. Le cabotégravir était actif contre les virus porteurs des substitutions dirigées contre les INNTI suivantes : K103N ou Y188L, ou des substitutions dirigées contre les INTI suivantes : M184V, D67N/K70R/T215Y ou V75I/F77L/F116Y/Q151M.

Rilpivirine : Des cas de résistance croisée des virus porteurs de mutations dirigées contre les INNTI ont été observés. Les substitutions simples K101P, Y181I et Y181V (qui sont des mutations dirigées contre les INNTI) ont entraîné des variations de la sensibilité à la rilpivirine par des facteurs de 52, de 15, et

de 12, respectivement. La substitution K103N n'a pas entraîné à elle seule une sensibilité réduite à la rilpivirine. L'association de 2 substitutions conférant au virus une résistance aux INNTI a entraîné une variation de la sensibilité à la rilpivirine par un facteur de 3,7 à 554 dans 38 % des cas, et l'association de 3 substitutions de ce type a entraîné une variation de la sensibilité à la rilpivirine par ce même facteur dans 66 % des cas. Compte tenu de l'ensemble des données cliniques disponibles et des données disponibles sur les cultures cellulaires, n'importe laquelle des substitutions d'acides aminés préexistantes suivantes est susceptible de réduire l'activité antivirale de la rilpivirine : K101E et K101P; E138A, E138G, E138K, E138R et E138Q; V179L; Y181C, Y181I et Y181V; Y188L; H221Y; F227C; M230I et M230L; et association des substitutions L100I et K103N.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

L'effet d'un traitement quotidien prolongé par des doses élevées de cabotégravir a été évalué dans le cadre d'études de toxicité comportant l'administration par voie orale de doses répétées à des rats (26 semaines) et à des singes (39 semaines). Aucun effet indésirable lié au médicament à l'étude n'a été observé chez des rats ou des singes ayant reçu du cabotégravir par voie orale à des doses ayant produit des taux d'exposition > 20 fois ou de 4 à 6 fois ceux observés chez l'humain avec la DMRH, respectivement.

Lors de l'étude de toxicité de 14 jours menée chez le singe, la dose de 1000 mg/kg/jour n'a pas été tolérée et elle a entraîné une morbidité associée à des effets gastro-intestinaux (GI) [perte de poids corporel, vomissements, selles molles/liquides et déshydratation modérée ou sévère].

Le taux d'exposition au cabotégravir observé à la fin de l'étude de toxicité de 28 jours chez les singes ayant reçu la dose de 500 mg/kg/jour, une dose n'ayant causé aucun effet indésirable, était comparable à celui qui a été atteint lors de l'étude de 14 jours chez les singes ayant reçu la dose de 1000 mg/kg/jour. Cette observation indique que l'intolérance GI observée dans le cadre de l'étude de 14 jours était attribuable à l'administration locale du médicament et non pas à des effets toxiques généraux.

Dans une étude de 3 mois menée chez le rat, lorsque le cabotégravir a été administré par des injections sous-cutanées (s.-c.) mensuelles (dose allant jusqu'à 100 mg/kg), par des injections i.m. mensuelles (dose allant jusqu'à 75 mg/kg) ou par des injections s.-c. hebdomadaires (dose allant jusqu'à 100 mg/kg), aucun effet indésirable ni aucun nouvel effet toxique sur les organes cibles n'a été noté (à des doses associées à des taux d'exposition > 30 fois ceux observés chez l'humain avec la DMRH, soit 400 mg par voie i.m.). Des effets locaux ont été observés au point d'injection et ces effets comprenaient des augmentations proportionnelles à la dose de la rougeur et de l'enflure à toutes les doses, accompagnées de réactions inflammatoires (érythème et œdème de grade très léger à sévère) chez les animaux qui ont reçu des injections i.m. mensuelles, à toutes les doses chez les femelles qui ont reçu des injections s.-c. mensuelles (≥ 5 mg/kg/mois) et chez les mâles qui ont reçu une dose ≥ 30 mg/kg/mois. Les effets microscopiques liés au traitement observés comprenaient une inflammation granulomateuse et l'infiltration de cellules inflammatoires mixtes aux points d'injection, accompagnées de manifestations macroscopiques correspondantes (zones pâles, nodules et masses).

Des études de toxicologie chez les animaux ont été menées sur la rilpivirine chez des souris, des rats, des lapins, des chiens et des macaques de Buffon. Les organes et les systèmes cibles de la toxicité ont été le cortex surrénal et la biosynthèse des stéroïdes qui lui est associée (souris, rat, chien, macaque de

Buffon), les organes reproducteurs (souris femelle, chien mâle et femelle), le foie (souris, rat, chien), la thyroïde et l'hypophyse (rat), le rein (souris, chien), le système hématopoïétique (souris, rat, chien) et le système de coagulation (rat).

Les études sur l'administration i.m. de la rilpivirine injectable à longue durée d'action ont été menées chez des cochons miniatures (étude de 9 mois sur l'administration d'injections i.m. répétées une fois par mois) et chez des chiens (2 injections i.m. à 2 semaines d'intervalle). Le changement de mode d'administration (rilpivirine administrée par voie i.m.) n'a entraîné aucun nouvel effet toxique sur les organes cibles comparativement au profil observé dans les études de toxicité sur la rilpivirine administrée par voie orale.

Cancérogénicité et génotoxicité

Des études d'une durée de deux ans visant à évaluer la carcinogénicité du cabotégravir ont été réalisées chez la souris et le rat. Chez la souris, aucune hausse de l'incidence de tumeurs liée au médicament n'a été observée à des expositions au cabotégravir (mesurées selon l'ASC) allant jusqu'à 8 fois (chez les mâles) et jusqu'à 7 fois (chez les femelles) la DMRH. Chez le rat, aucune hausse de l'incidence de tumeurs liée au médicament n'a été observée à des expositions au cabotégravir allant jusqu'à 26 fois la DMRH. Le cabotégravir ne s'est pas non plus révélé génotoxique lors du test de mutation bactérienne inverse, du test sur les cellules de lymphome de souris ou du test du micronoyau mené *in vivo* chez des rongeurs.

La rilpivirine ne s'est pas révélée carcinogène chez le rat. Chez les souris mâles et femelles, la rilpivirine a été associée à des néoplasmes hépatocellulaires. Il se peut que les néoplasmes hépatocellulaires observés chez la souris soient spécifiques à ce type de rongeurs. Lorsque la rilpivirine a été administrée à la plus faible dose évaluée chez la souris, l'exposition générale à cet agent (selon l'ASC) a été > 17 fois supérieure à celle observée chez les patients infectés par le VIH-1 ayant reçu la DMRH (25 mg, une fois par jour) ou à celle associée à l'injection i.m. d'une dose de 600 mg de rilpivirine en suspension injectable à longue durée d'action. La rilpivirine ne s'est pas révélée génotoxique lors du test de mutation bactérienne inverse, du test sur les cellules de lymphome de souris ou du test du micronoyau mené *in vivo* chez des rongeurs.

17 MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'EDURANT (comprimés de rilpivirine à 25 mg), numéro de contrôle de la présentation : 223685, Janssen Inc. (4 mars 2019)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **VOCABRIA**

Comprimés de cabotégravir à 30 mg

Pr **CABENUVA**

Cabotégravir en suspension injectable à libération prolongée à 600 mg/3 mL (200 mg/mL) et rilpivirine en suspension injectable à libération prolongée à 900 mg/3 mL (300 mg/mL)

Cabotégravir en suspension injectable à libération prolongée à 400 mg/2 mL (200 mg/mL) et rilpivirine en suspension injectable à libération prolongée à 600 mg/2 mL (300 mg/mL)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **VOCABRIA ou CABENUVA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VOCABRIA ou de CABENUVA**.

Pour quoi utilise-t-on VOCABRIA?

- VOCABRIA est pris en association avec EDURANT (rilpivirine) pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les patients âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg :
 - au cours du mois précédant le début du traitement par CABENUVA pour déterminer la tolérance individuelle à ces médicaments (cabotégravir et rilpivirine), et
 - comme substitut de la solution injectable CABENUVA si la prochaine injection prévue doit être sautée (en raison de vacances par exemple).

Pour quoi utilise-t-on CABENUVA?

- CABENUVA est utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez les patients âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg.
- CABENUVA remplace le traitement anti-VIH que vous recevez actuellement.

Votre médecin pourrait vous prescrire VOCABRIA avant que vous commenciez à prendre CABENUVA. Toutefois, vous et votre médecin pourriez décider de commencer directement par CABENUVA.

Comment VOCABRIA et CABENUVA agissent-ils?

Les comprimés VOCABRIA contiennent un médicament, appelé cabotégravir, qui sert à traiter l'infection par le VIH lorsqu'il est pris avec le médicament en comprimés renfermant la rilpivirine (EDURANT).

Les trousseaux d'administration de CABENUVA renferment du cabotégravir et de la rilpivirine sous forme de solutions injectables à longue durée d'action.

Ces médicaments agissent ensemble pour maintenir la quantité de virus dans votre organisme à un faible niveau. Cela aide à maintenir le nombre de lymphocytes T CD4+ dans votre sang. Les lymphocytes T CD4+, un type de globules blancs, sont importants, car ils aident votre organisme à combattre les infections. Le traitement par VOCABRIA et CABENUVA ne permet pas de guérir l'infection par le VIH.

Quels sont les ingrédients de VOCABRIA?

Ingrédient médicamenteux : cabotégravir à 30 mg (sous forme de cabotégravir sodique)

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium

Quels sont les ingrédients de CABENUVA?

Cabotégravir injectable (2 mL ou 3 mL) :

Ingrédient médicamenteux : cabotégravir à 400 mg/2 mL ou à 600 mg/3 mL

Ingrédients non médicamenteux : mannitol, polysorbate 20, polyéthylène glycol (PEG) 3350, eau pour injection

Rilpivirine injectable (2 mL ou 3 mL) :

Ingrédient médicamenteux : rilpivirine à 600 mg/2 mL ou à 900 mg/3 mL

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique monohydraté, glucose monohydraté, poloxamère 338, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour injection

VOCABRIA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de cabotégravir à 30 mg

CABENUVA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Trousse d'administration de solutions injectables à 2 mL : cabotégravir injectable à 400 mg/2 mL et rilpivirine injectable à 600 mg/2 mL

Trousse d'administration de solutions injectables à 3 mL : cabotégravir injectable à 600 mg/3 mL et rilpivirine injectable à 900 mg/3 mL

Ne pas utiliser VOCABRIA ou CABENUVA si :

- vous êtes allergique (*hypersensible*) au cabotégravir ou à la rilpivirine ou à tout autre ingrédient de VOCABRIA ou de CABENUVA. Voir « Quels sont les ingrédients de VOCABRIA/CABENUVA? ».

Ne pas utiliser VOCABRIA si :

- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne (appelés aussi anticonvulsivants et utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions);
 - la rifampicine ou la rifapentine (pour traiter certaines infections bactériennes comme la tuberculose).

Lorsque vous prenez VOCABRIA avec EDURANT, veuillez lire les renseignements destinés aux patients traités par EDURANT pour connaître les autres médicaments qui ne doivent pas être administrés avec la rilpivirine.

Ne pas utiliser CABENUVA si :

- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne (appelés aussi anticonvulsivants et utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions);
 - la rifampicine, la rifapentine ou la rifabutine (pour traiter certaines infections bactériennes comme la tuberculose);
 - la dexaméthasone – plus d'une dose (un corticostéroïde utilisé pour traiter diverses affections comme l'inflammation et les réactions allergiques);
 - des produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) [une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression].

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VOCABRIA ou CABENUVA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu un problème de santé mentale;
- vous avez eu des troubles du foie, incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C;
- vous avez eu une éruption cutanée sévère ou une réaction allergique au cabotégravir ou à la rilpivirine (JULUCA, COMPLERA, EDURANT ou ODEFSEY)

Autres mises en garde :

Dépression ou changements d'humeur

Un état dépressif et des changements d'humeur, y compris des idées suicidaires (penser à se faire du mal) ou des tentatives de suicide (essayer de se faire du mal), ont été observés chez des personnes prenant CABENUVA. Vous risquez davantage d'avoir des idées suicidaires et/ou de tenter de vous suicider si vous avez des antécédents de dépression ou de troubles mentaux. Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-après pour de plus amples renseignements sur les effets indiqués ci-dessus et sur d'autres effets secondaires graves.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, parlez-en à votre médecin. Ce dernier soupèsera les avantages du traitement par VOCABRIA ou par CABENUVA pour vous et les risques pour votre bébé pendant votre grossesse. On ignore si VOCABRIA ou CABENUVA peuvent avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître. Il existe un registre pour les femmes qui prennent des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements au sujet de votre santé et de celle de votre bébé. Demandez à votre professionnel de la santé comment procéder pour vous inscrire à ce registre.

Allaitement

Si vous prenez VOCABRIA et CABENUVA, n'allaitez pas. Il existe un risque de transmission du VIH-1 à votre bébé pendant l'allaitement. On ignore si les ingrédients de VOCABRIA peuvent passer dans le lait maternel humain et avoir des effets néfastes sur votre nourrisson. CABENUVA peut passer dans le lait maternel pendant 12 mois ou plus après la dernière injection de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Renseignements additionnels au sujet des médicaments à longue durée d'action

CABENUVA est un médicament à longue durée d'action; par conséquent, si vous cessez de le recevoir, il pourrait rester présent dans votre organisme jusqu'à un an ou plus après la dernière injection. Il est important de vous présenter aux rendez-vous prévus pour recevoir les injections de CABENUVA. Il est également important de consulter votre professionnel de la santé si vous songez à cesser le traitement. Vous devrez prendre d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH et pour réduire le risque de résistance virale.

Réactions aux injections

Chez certaines personnes, des symptômes indiquant une réaction à l'injection sont survenus dans les minutes qui ont suivi l'injection de rilpivirine. La plupart des symptômes ont disparu quelques minutes après l'injection. Les symptômes d'une réaction à l'injection peuvent comprendre les suivants : difficulté à respirer, crampes abdominales, sueurs, engourdissement de la bouche, anxiété, sensation de chaleur, sensation de tête légère ou impression d'être sur le point de s'évanouir, et changements de la pression sanguine. Si vous avez l'un de ces symptômes après avoir reçu vos injections, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec VOCABRIA :

- des antiacides pour traiter une indigestion et des brûlures d'estomac, ou des laxatifs, ou encore d'autres produits qui contiennent de l'aluminium et/ou du carbonate de calcium, du magnésium ou des médicaments tamponnés
 - Les antiacides peuvent empêcher l'absorption de VOCABRIA par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament.
 - La prise d'antiacides doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise de VOCABRIA.

Étant donné que VOCABRIA doit être pris avec EDURANT, veuillez lire les renseignements destinés aux patients traités par EDURANT pour connaître les interactions possibles avec la rilpivirine.

Les produits suivants pourraient interagir avec CABENUVA :

- la clarithromycine, l'érythromycine, des antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes;
- la méthadone, un médicament utilisé pour traiter le sevrage et la dépendance aux narcotiques.

Si vous prenez l'un de ces médicaments, parlez-en à votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils supplémentaires.

Comment prendre VOCABRIA (et EDURANT) :

Si le médecin vous prescrit VOCABRIA (et EDURANT) comme traitement préliminaire par voie orale :

- Prenez VOCABRIA avec EDURANT chaque jour en suivant exactement les directives de votre médecin, notamment en ce qui concerne la durée du traitement.

- Lorsque vous commencez le traitement par VOCABRIA pour la première fois, vous devez le prendre pendant au moins 28 jours. Veuillez consulter ci-dessous les schémas pour l'administration une fois par mois et une fois tous les deux mois.
- VOCABRIA et EDURANT doivent être pris avec un repas afin que votre organisme reçoive la bonne quantité de rilpivirine. Une boisson protéinée ne constitue pas à elle seule un repas.
- En cas de doute ou si vous avez des questions, consultez votre professionnel de la santé.

Dose habituelle de VOCABRIA :

La dose habituelle de VOCABRIA est de un comprimé (cabotégavir à 30 mg) pris une fois par jour avec un comprimé EDURANT (rilpivirine à 25 mg).

Comment prendre CABENUVA :

Si vous et votre médecin décidez de commencer directement par CABENUVA, veuillez consulter le schéma pour l'administration une fois par mois et une fois tous les deux mois lorsque VOCABRIA et EDURANT ne sont pas pris comme traitement préliminaire par voie orale.

CABENUVA sera administré par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle de CABENUVA :

CABENUVA est administré par votre professionnel de la santé en deux injections (une injection de cabotégavir et une injection de rilpivirine) dans un muscle fessier. CABENUVA peut être donné selon un schéma d'administration une fois par mois ou une fois tous les deux mois. Votre professionnel de la santé déterminera le schéma d'administration qui vous convient le mieux. **Ne changez pas votre schéma d'administration sans en discuter avec votre professionnel de la santé.**

Schéma d'administration une fois par mois lorsque VOCABRIA et EDURANT sont pris comme traitement préliminaire par voie orale

TRAITEMENT PRÉLIMINAIRE PAR VOIE ORALE	INJECTIONS INITIALES	INJECTIONS SUBSÉQUENTES
Le mois précédant les injections*	Le 1 ^{er} mois	À partir du 2 ^e mois
<u>VOCABRIA</u> 1 comprimé de cabotégavir, 1 fois par jour	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL de cabotégavir	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 2 mL de cabotégavir
<u>EDURANT</u> 1 comprimé de rilpivirine, 1 fois par jour	1 injection de 3 mL de rilpivirine	1 injection de 2 mL de rilpivirine

* Il est important de prendre les comprimés (traitement préliminaire par voie orale) avec un repas, pendant au moins 28 jours, y compris le jour où vous commencez les injections.

Schéma d'administration une fois par mois lorsque le traitement par CABENUVA est commencé directement

Première injection mensuelle	Injections mensuelles subséquentes
Le 1 ^{er} mois	À partir du 2 ^e mois
<u>CABENUVA</u>	<u>CABENUVA</u>
1 injection de 3 mL de cabotégravir	1 injection de 2 mL de cabotégravir
1 injection de 3 mL de rilpivirine	1 injection de 2 mL de rilpivirine

Schéma d'administration une fois tous les deux mois lorsque VOCABRIA et EDURANT sont pris comme traitement préliminaire par voie orale

TRAITEMENT PRÉLIMINAIRE PAR VOIE ORALE	INJECTIONS INITIALES	INJECTIONS SUBSÉQUENTES
Le mois précédant les injections*	Les 1 ^{er} et 2 ^e mois	À partir du 4 ^e mois
<u>VOCABRIA</u> 1 comprimé de cabotégravir, 1 fois par jour	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL de cabotégravir	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL de cabotégravir
<u>EDURANT</u> 1 comprimé de rilpivirine, 1 fois par jour	1 injection de 3 mL de rilpivirine	1 injection de 3 mL de rilpivirine

* Il est important de prendre les comprimés (traitement préliminaire par voie orale) avec un repas, pendant au moins 28 jours, y compris le jour où vous commencez les injections.

Schéma d'administration une fois tous les deux mois lorsque le traitement par CABENUVA est commencé directement

INJECTIONS INITIALES	INJECTIONS SUBSÉQUENTES
Les 1 ^{er} et 2 ^e mois*	À partir du 4 ^e mois*
<u>CABENUVA</u>	<u>CABENUVA</u>
1 injection de 3 mL de cabotégravir	1 injection de 3 mL de cabotégravir
1 injection de 3 mL de rilpivirine	1 injection de 3 mL de rilpivirine

* Administration des deux premières injections à un mois d'intervalle, puis une fois tous les deux mois à partir de la troisième injection.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VOCABRIA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé VOCABRIA, prenez-le dès que vous constatez votre oubli. Toutefois, s'il reste 12 heures ou moins avant la prise de la prochaine dose, ne prenez pas la dose

oubliée, mais prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Puis, poursuivez le traitement comme avant. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Injections manquées :

Il est important de ne manquer aucun des rendez-vous planifiés. Si vous devez sauter, ou avez sauté, une injection de CABENUVA, dites-le dès que possible à votre médecin ou à votre professionnel de la santé. Votre médecin pourrait vous recommander de prendre VOCABRIA avec les comprimés EDURANT jusqu'à ce que vous puissiez recevoir de nouveau les injections de CABENUVA.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VOCABRIA et à CABENUVA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VOCABRIA ou CABENUVA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents de CABENUVA sont les suivants :

- réactions au point d'injection, notamment : douleur et malaise, masse ou bosse dure, enflure, rougeur, démangeaisons, ecchymoses (qui pourraient comprendre un changement de couleur ou une accumulation de sang sous la peau) et sensation de chaleur. Si vous éprouvez des symptômes au point d'injection et que ceux-ci s'aggravent ou deviennent inconfortables, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les effets secondaires les plus fréquents de CABENUVA et de VOCABRIA sont les suivants :

- fièvre/sensation de chaleur (pouvant survenir dans la semaine suivant les injections)
- sensation de fatigue ou de faiblesse, manque d'énergie
- maux de tête
- douleurs musculaires
- maux de cœur (nausées)
- troubles du sommeil (difficulté à s'endormir ou à rester endormi)
- étourdissements
- éruption cutanée (légère)
- diarrhée

D'autres effets secondaires peuvent survenir pendant le traitement par CABENUVA ou VOCABRIA, notamment ceux-ci : gaz intestinaux (flatulences), vomissements, douleur à l'estomac, rêves anormaux, gain de poids, somnolence, malaise généralisé et, au point d'injection, engourdissements, saignement mineur, cellulite (infection de la peau) ou abcès (accumulation de pus). Pendant ou après une injection de CABENUVA, il se peut que vous ressentiez un étourdissement pouvant entraîner un évanouissement.

Prévenez votre médecin si vous avez des effets secondaires qui vous incommode ou qui ne disparaissent pas. Pour en savoir davantage, consultez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Éruptions cutanées et réactions allergiques (hypersensibilité) sévères : <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée, fièvre, manque d'énergie (fatigue), difficulté à respirer, enflure de la bouche ou du visage provoquant de la difficulté à respirer, cloques sur la peau ou peau qui pèle, ulcères dans la bouche, douleurs musculaires ou articulaires 			✓
Dépression ou changements d'humeur : <ul style="list-style-type: none"> • sentiment de profonde tristesse • sentiment de dévalorisation • idées visant à vous faire du mal (idées suicidaires) • tentatives de vous faire du mal (tentative de suicide) • anxiété; sensation d'inquiétude, de nervosité ou de malaise 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
Problèmes hépatiques et résultats des analyses sanguines : <ul style="list-style-type: none"> • jaunissement de la peau et du blanc des yeux • urine foncée ou ayant la couleur du thé • selles de couleur pâle • nausées/vomissements • perte d'appétit • douleur, mal ou sensibilité du côté droit, sous les côtes • inflammation (hépatite) • hausse de la bilirubine (substance produite par le foie) • augmentation des taux d'enzymes musculaires (CPK, créatinine) 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez VOCABRIA à une température maximale de 30 °C.

Conservez CABENUVA dans sa boîte d'origine au réfrigérateur entre 2 et 8 °C jusqu'à son utilisation. Ne le congélez pas.

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

Pour en savoir plus sur VOCABRIA ou CABENUVA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant au <https://www.viivhealthcare.com/fr-ca/>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-393-8448.

Le présent dépliant a été rédigé par ViiV Soins de santé ULC.

Dernière révision : 22 novembre 2023

© 2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.