VOCABRIA

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vocabria 30 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du cabotégravir sodique équivalent à 30 mg de cabotégravir.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 155 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimés pelliculés blancs, ovales (d'environ 8,0 mm par 14,3 mm), gravés « SV CTV » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- le traitement d'instauration par voie orale afin d'évaluer la tolérance de Vocabria et de la rilpivirine avant l'administration de cabotégravir injectable à action prolongée et de la rilpivirine injectable à action prolongée.
- le traitement par voie orale chez les adultes et les adolescents en cas d'omission de l'administration prévue de cabotégravir injectable et de la rilpivirine injectable.

4.2 Posologie et mode d'administration

Vocabria doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Les comprimés de Vocabria sont indiqués dans le traitement de courte durée du VIH en association avec les comprimés de rilpivirine ; par conséquent, l'information produit de la rilpivirine injectable doit être consultée afin de connaître les recommandations posologiques.

Avant d'initier Vocabria, les professionnels de santé doivent soigneusement sélectionner les patients qui acceptent les schémas d'injection mensuelle ou tous les 2 mois requis et informer les patients de l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et réduire le risque de rebond virologique et de développement potentiel de résistance associée à l'oubli de doses (voir rubrique 4.4).

Le médecin et le patient peuvent décider d'utiliser les comprimés de cabotégravir pour une instauration par voie orale avant l'initiation des injections de cabotégravir afin d'évaluer la tolérance au cabotégravir (voir Tableau 1) ou peuvent initier directement les injections de cabotégravir (voir le RCP de cabotégravir injectable).

Posologie

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

Instauration par voie orale
Lorsqu'ils sont utilisés pour l'instauration par voie orale, les comprimés de Vocabria et les comprimés de rilpivirine doivent être pris ensemble pendant environ un mois (au moins 28 jours) afin d'évaluer la tolérance au cabotégravir et à la rilpivirine (voir rubrique 4.4). Un comprimé de Vocabria 30 mg doit être pris avec un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour.

Tableau 1 Schéma posologique recommandé

	INSTAURATION ORALE
Médicament	**Pendant le mois 1**
Vocabria	30 mg une fois par jour
Rilpivirine	25 mg une fois par jour

Administration orale en cas d'oubli des injections de cabotégravir
Si un patient estime qu'il ne pourra pas se présenter à une visite programmée pour une injection dans les 7 jours qui suivent la date prévue, un traitement oral (un comprimé de Vocabria 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg une fois par jour) peut être instauré pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives ou une visite d'injection tous les 2 mois. Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements antirétroviraux (ARV) pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1. Lorsque le traitement par voie orale dure plus de deux mois, un autre traitement oral est recommandé.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise un mois (+/-7 jours) après les dernières doses injectées de cabotégravir et de rilpivirine pour les patients recevant des injections mensuelles. Pour les patients recevant des injections tous les 2 mois, la première dose du traitement par voie orale doit être prise 2 mois (+/- 7 jours) après les dernières doses injectées de cabotégravir et de rilpivirine.
L'administration sous forme d'injection doit être reprise le dernier jour du traitement par voie orale.

Oubli de doses
Si le patient oublie de prendre une dose de Vocabria comprimés, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible, sauf si la prochaine dose doit être prise dans les 12 heures. Si la prochaine dose doit être prise dans les 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement reprendre le schéma posologique habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures qui suivent la prise de Vocabria comprimés, il doit prendre un autre comprimé de Vocabria. Si un patient vomit plus de 4 heures après avoir pris Vocabria, comprimés, le patient n'a pas besoin de prendre une autre dose de Vocabria jusqu'à la prochaine dose régulière prévue.

Sujets âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Les données disponibles concernant l'utilisation du cabotégravir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥60 à <90 mL/min), modérée (clairance de la créatinine ≥30 à <60 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine ≥15 à <30 mL/min et non dialysés [voir rubrique 5.2]). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale en phase terminale sous hémodialyse. Dans la mesure où plus de 99% du cabotégravir se lie aux protéines, la dialyse ne devrait pas modifier l'exposition au cabotégravir. En cas d'administration chez un patient sous hémodialyse, le cabotégravir doit être utilisé avec précaution.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C [voir rubrique 5.2]). En cas d'administration chez un patient atteint d'une insuffisance hépatique sévère, le cabotégravir doit être utilisé avec précaution.

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

Mode d'administration

Voie orale.

Vocabria comprimés peut être pris avec ou sans nourriture. Lorsque Vocabria comprimés est pris en même temps que rilpivirine comprimés, Vocabria comprimés doit être pris avec un repas.

4.3 Contre-indications

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

Utilisation concomitante avec la rifampicine, la rifapentine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Caractéristiques à l'inclusion associées à un échec virologique

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

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Les réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) : le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportées très rarement en association avec un traitement par cabotégravir.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire
l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de telles réactions, le cabotégravir doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou une NET en utilisant du cabotégravir, le traitement par cabotégravir ne doit jamais être réintroduit chez ce patient.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec des inhibiteurs d'intégrase dont le cabotégravir. Ces réactions étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique. Vocabria et les autres médicaments suspectés doivent être arrêtés immédiatement, dès l'apparition de signes ou symptômes d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie ou angio-oedème). L'état clinique, y compris les transaminases, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré (Voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité a été rapportée chez un nombre limité de patients recevant Vocabria avec ou sans maladie hépatique préexistante connue (voir rubrique 4.8). La phase d'instauration par voie orale du cabotégravir a été effectuée dans les études cliniques afin d'identifier les patients susceptibles de présenter un risque d'hépatotoxicité.
La surveillance du bilan hépatique est recommandée et le traitement par Vocabria doit être arrêté en cas de suspicion d'hépatotoxicité.

Co-infection par le VHB/VHC

Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ont été exclus des études sur Vocabria. Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par Vocabria chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. Les médecins doivent se reporter aux recommandations actuelles de traitement pour la prise en charge de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B.
Des données limitées sont disponibles chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C. La surveillance de la fonction hépatique est recommandée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C.

Interactions avec d'autres médicaments

La prescription de Vocabria comprimés avec des médicaments susceptibles de réduire son exposition doit se faire avec prudence (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de prendre les antiacides qui contiennent des cations polyvalents au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise de Vocabria comprimés (voir rubrique 4.5).

Syndrome de restauration immunitaire

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

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Vocabria ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Excipients

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

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Les comprimés de Vocabria, sont indiqués en association aux comprimés de rilpivirine dans le traitement du VIH-1 ; par conséquent, l'information produit de la rilpivirine injectable doit être consultée afin de connaître les interactions associées.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du cabotégravir

Le cabotégravir est principalement métabolisé par l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT) 1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de l'UGT1A1 ou de l'UGT1A9 devraient diminuer les concentrations plasmatiques de cabotégravir, entraînant ainsi un manque d'efficacité (voir rubrique 4.3 et tableau 2 ci-dessous). Chez les métaboliseurs lents de l'UGT1A1, ce qui représente une inhibition clinique maximale de l'UGT1A1, les valeurs moyennes de l'ASC, la Cmax et la C_{tau} du cabotégravir oral ont été majorées jusqu'à 1,5 fois. L'impact d'un inhibiteur de l'UGT1A1 peut être légèrement plus prononcé ; cependant, compte tenu des marges de sécurité du cabotégravir, cette augmentation ne devrait pas être cliniquement pertinente. Par conséquent, aucun ajustement posologique de Vocabria n'est recommandé en présence d'inhibiteurs de l'UGT1A1 (par exemple, atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Le cabotégravir est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ; toutefois, en raison de sa haute perméabilité, aucune modification de l'absorption n'est attendue en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP.

Effet du cabotégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vivo, le cabotégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du cytochrome P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, le cabotégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4.

In vitro, le cabotégravir a inhibé les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 (CI_{50} = 0,81 µM) et OAT3 (CI_{50} = 0,41 µM). Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante avec des médicaments substrats de l'OAT1 ou 3 à marge thérapeutique étroite (par exemple, le méthotrexate).

D'après le profil d'interaction médicamenteuse clinique et *in vitro*, le cabotégravir ne devrait pas modifier les concentrations des autres médicaments antirétroviraux, notamment les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs d'intégrase, les inhibiteurs d'entrée et l'ibalizumab.

Les données d'interaction médicamenteuse fournies dans le Tableau 2 sont issues d'études sur le cabotégravir oral (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification, « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps, « C_{max} » signifie la concentration maximale observée, « Cт » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre deux prises).

Tableau 2 Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	**Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant la co-administration**
Médicaments antiviraux contre le VIH-1		
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_T ↔ 0%	L'étravirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique de Vocabria, comprimés n'est nécessaire.
Inhibiteur non- nucléosidique de la transcriptase inverse : Rilpivirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_T ↑ 14% Rilpivirine ↔ ASC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_T ↓ 8%	La rilpivirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique de Vocabria, comprimés n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec la rilpivirine.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Cabotégravir ↓	Les inducteurs métaboliques sont susceptibles de diminuer de façon significative les concentrations plasmatiques de cabotégravir ; l'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiacides		
Antiacides (par exemple magnésium, aluminium ou calcium)	Cabotégravir ↓	L'administration concomitante de compléments antiacides peut potentiellement diminuer l'absorption orale du cabotégravir et n'a pas été étudiée. Il est recommandé d'administrer les antiacides contenant des cations polyvalents au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise de Vocabria par voie orale (voir rubrique 4.4).
Antimycobactériens		
Rifampicine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	La rifampicine a diminué de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir, ce qui est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique. Les recommandations posologiques en cas d'administration concomitante de Vocabria avec la rifampicine n'ont pas été établies et l'administration concomitante de Vocabria avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Cabotégravir ↓	La rifapentine est susceptible de diminuer de façon significative les concentrations plasmatiques de cabotégravir ; l'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% C_T ↓ 26%	La rifabutine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Avant l'instauration du traitement oral par cabotégravir, les informations posologiques de cabotégravir injectable doivent être consultées concernant l'administration concomitante avec la rifabutine.
Contraceptifs oraux		
Éthinylestradiol (EE) et lévonorgestrel (LNG)	EE ↔ ASC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% C_T ↔ 0% LNG ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_T ↑ 7%	Le cabotégravir n'a pas modifié de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Vocabria comprimés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du cabotégravir chez la femme enceinte. L'effet de Vocabria sur la grossesse chez la femme est inconnu.

Le cabotégravir n'a pas été tératogène lors des études chez les rates et les lapines gravides, mais des expositions supérieures à la dose thérapeutique ont montré une toxicité sur la reproduction chez l'animal (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces données pour la grossesse chez la femme est inconnue.

Vocabria comprimés n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Sur la base des données obtenues chez l'animal, il est attendu que le cabotégravir soit excrété dans le lait maternel, bien que cela n'ait pas été confirmé chez l'Homme.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant les effets du cabotégravir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du cabotégravir sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses, une fatigue et une somnolence ont été rapportées au cours du traitement par Vocabria. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Vocabria doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées et la fièvre[4].
Les SCAR : SSJ et NET, ont été rapportées en association avec un traitement par cabotégravir (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour le cabotégravir et la rilpivirine sont listés dans le Tableau 3 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000).

Tableau 3 Tableau récapitulatif des effets indésirables[1]

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	EI pour le traitement Vocabria + rilpivirine
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression Anxiété Rêves anormaux Insomnie
	Peu fréquent	Tentative de suicide ; Idées suicidaires (en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées Vomissements Douleur abdominale[2] Flatulence Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée[3]
	Peu fréquent	Urticaire* Angioedème*
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre[4]
	Fréquent	Fatigue Asthénie Malaise
Investigations	Fréquent	Augmentation du poids
	Peu fréquent	Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubine sanguine

[1] La fréquence des EI identifiés est basée sur tous les cas rapportés de survenue d'évènements et ne se limite pas à ceux considérés par l'investigateur comme étant au moins possiblement liés.
[2] La douleur abdominale inclut le groupe de terme préférentiel MedDRA suivant : douleur de la partie supérieure de l'abdomen.
[3] L'éruption cutanée inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.
[4] La fièvre inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : sensation de chaud, température augmentée.
* Veuillez vous référer à la rubrique 4.4.

Le profil de sécurité global dans l'étude FLAIR aux Semaines 96 et 124 était comparable à celui observé à la Semaine 48, sans nouvelles données de sécurité identifiées. Dans la phase d'extension de l'étude FLAIR, il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié après initiation du traitement par CAB à longue durée d'action + RPV à longue durée d'action, directement par injection, lié à l'absence de phase d'instauration par voie orale (voir rubrique 5.1).

Description de certains effets indésirables

Augmentation du poids corporel
À la semaine 48, les sujets participant aux études FLAIR et ATLAS, qui recevaient l'association Vocabria plus rilpivirine, ont pris en médiane 1,5 kg alors que les patients ayant continué leur traitement antirétroviral en cours (TAC) ont pris en médiane 1 kg (analyse groupée). Dans chaque étude FLAIR et ATLAS, la prise de poids médiane dans les bras Vocabria plus rilpivirine était respectivement de 1,3 kg et 1,8 kg, alors qu'elle était de 1,5 kg et 0,3 kg dans les bras TAC.

À la semaine 48 dans l'étude ATLAS-2M, la prise de poids médiane était de 1,0 kg dans les 2 bras qui recevaient Vocabria plus rilpivirine en

administration mensuelle ou tous les deux mois.

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

Des transaminases augmentées (ALAT/ASAT) ont été observées chez les sujets recevant l'association Vocabria plus rilpivirine au cours des études cliniques. Ces élévations étaient principalement imputables à une hépatite virale aiguë. Quelques sujets sous traitement oral ont présenté des élévations des transaminases attribuées à une suspicion d'hépatotoxicité médicamenteuse ; ces changements ont été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

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

Population pédiatrique

D'après les données issues de l'analyse à la semaine 16 (Cohorte 1C, n=30) et à la semaine 24 (Cohorte 2, n=144) de l'étude MOCHA (IMPAACT 2017), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant 35 kg ou plus) par rapport au profil de sécurité établi chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage de Vocabria. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate, si nécessaire.

Il est établi que le cabotégravir se lie fortement aux protéines plasmatiques ; c'est pourquoi il est peu probable que le médicament puisse être éliminé de l'organisme par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs d'intégrase, Code ATC : J05AJ04.

Mécanisme 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 lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro
Le cabotégravir a montré une activité antivirale contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage avec des valeurs de la concentration moyenne de cabotégravir nécessaire pour réduire la réplication virale de 50% (CE_{50}) de 0,22 nM dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), 0,74 nM dans les cellules 293T et 0,57 nM dans les cellules MT-4. Le cabotégravir a montré une activité antivirale *in vitro* contre un panel de 24 isolats cliniques du VIH-1 (trois isolats de chacun des sous-types du groupe M [A, B, C, D, E, F et G] et 3 isolats du groupe O) avec des valeurs de CE_{50} allant de 0,02 nM à 1,06 nM dans le cas du VIH-1. Les valeurs de CE_{50} du cabotégravir pour trois isolats cliniques du VIH-2 allaient de 0,10 nM à 0,14 nM. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les patients infectés par le VIH-2.

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux
Aucun médicament à l'activité intrinsèque anti-VIH n'a été antagoniste de l'activité antirétrovirale du cabotégravir (des analyses ont été menées *in vitro* en association avec la rilpivirine, la lamivudine, le ténofovir et l'emtricitabine).

Résistance in vitro
Isolement du VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes : Aucun virus ayant multiplié la CE_{50} du cabotégravir par plus de 10 fois n'a été constaté après 112 jours en milieux de culture de la souche IIIB. Les mutations suivantes de l'intégrase (IN) sont apparues après le passage d'un virus VIH-1 de type sauvage (avec polymorphisme T124A) en présence de cabotégravir : Q146L (indice de résistance (« *fold change* » = FC) : 1,3 - 4,6), S153Y (FC : 2,8 - 8,4) et I162M (FC = 2,8). Comme mentionné ci-dessus, la détection de T124A correspond à la sélection d'un variant minoritaire préexistant n'ayant pas de sensibilité différentielle au cabotégravir. Aucune substitution d'acide aminé dans la région de l'intégrase n'a été sélectionnée avec la souche NL-432 (VIH-1 de type sauvage) en présence de 6,4 nM de cabotégravir jusqu'au jour 56.

Parmi les différents mutants, le FC le plus élevé a été observé avec les mutants contenant Q148K ou Q148R. Les mutations E138K/Q148H ont entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 0,92, mais les mutations E138K/Q148R ont entraîné une diminution d'un facteur 12 et les mutations E138K/Q148K une diminution d'un facteur 81. Les mutations G140C/Q148R et les mutations G140S/Q148R ont respectivement entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 22 et 12. Même si la mutation N155H n'a pas modifié la sensibilité au cabotégravir, les mutations N155H/Q148R ont entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 61. Les autres mutants ayant entraîné un FC allant de 5 à 10 sont : T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) et E92Q/N155H (FC = 5,3).

Résistance in vivo
Le nombre de sujets ayant répondu au critère d'échec virologique confirmé (EVC) était faible dans les essais FLAIR et ATLAS (données groupées). Dans l'analyse groupée, il y a eu 7 EVC dans le bras cabotégravir plus rilpivirine (7/591, 1,2%) et 7 EVC dans le bras recevant le traitement antirétroviral en cours (7/591, 1,2%). Les trois patients ayant présenté un EVC sous cabotégravir plus rilpivirine dans l'essai FLAIR, pour lesquels les données de résistance étaient disponibles, étaient porteurs d'un sous-type A1. En outre, 2 des 3 patients ayant présenté un EVC ont développé pendant le traitement une substitution Q148R associée à une résistance aux inhibiteurs d'intégrase alors qu'un patient a présenté une substitution G140R avec une sensibilité phénotypique réduite au cabotégravir. Les 3 patients ayant développé un EVC présentaient une substitution associée à une résistance à la rilpivirine : K101E, E138E/A/K/T ou E138K, et deux des trois sujets ont présenté une sensibilité phénotypique réduite à la rilpivirine. Dans l'étude ATLAS, les 3 patients en EVC étaient porteurs d'un sous-type A, A1 et AG. L'un des trois patients en EVC était porteur de la substitution N155H associée à une résistance aux INI lors de l'échec avec une sensibilité phénotypique réduite au cabotégravir. Les trois patients en EVC étaient porteurs d'une substitution associée à une résistance à la rilpivirine lors de l'échec : E138A, E138E/K ou E138K, et ont présenté une sensibilité phénotypique réduite à la rilpivirine. Chez deux de ces trois patients en EVC, les substitutions associées à une résistance à la rilpivirine observées lors de l'échec avaient également été observées à l'inclusion dans l'ADN du VIH-1 des PBMC. Le septième patient en EVC (étude FLAIR) n'a jamais reçu d'injection.

Les substitutions associées à une résistance au cabotégravir injectable à action prolongée, observées dans les essais ATLAS et FLAIR (données groupées), étaient G140R (n = 1), Q148R (n = 2) et N155H (n = 1).

Dans l'étude ATLAS-2M, 10 sujets ont répondu au critère d'EVC à la semaine 48 : 8 sujets (1,5%) dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines et 2 sujets (0,4%) dans le bras recevant le traitement toutes les 4 semaines. Huit sujets ont répondu au critère d'EVC à la semaine 24 ou avant.

Dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines, 5 sujets étaient porteurs à l'inclusion de mutations associées à une résistance à la rilpivirine : Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ou E138E/A et 1 sujet était porteur d'une mutation de résistance au cabotégravir, G140G/R (en plus de la mutation associée à la résistance à la rilpivirine : Y188Y/F/H/L ci-dessus). Lors de l'évaluation de la suspicion d'échec virologique (SEV) dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines, 6 sujets étaient porteurs de mutations associées à une résistance à la rilpivirine, dont 2 sujets ayant développé la mutation K101E et 1 sujet la mutation E138E/K lors de la SEV par rapport à l'analyse des résistances archivées à l'inclusion. Le FC de la rilpivirine était supérieur à la valeur seuil biologique pour 7 sujets et allait de 2,4 à 15. Cinq des 6 sujets porteurs de substitutions associées à une résistance à la rilpivirine étaient également porteurs de substitutions associées à une résistance aux INI : N155H (n=2), Q148R, Q148Q/R+N155N/H (n=2). La substitution L74I associée aux INI a été observée chez 4 sujets sur 7. Le génotypage et le phénotypage de l'intégrase a échoué pour un sujet et le phénotype du cabotégravir était indisponible pour un autre sujet. Les FC pour les sujets recevant le traitement toutes les 8 semaines allaient de 0,6 à 9,1 pour le cabotégravir, de 0,8 à 2,2 pour le dolutégravir et de 0,8 à 1,7 pour le bictégravir.

Dans le bras recevant le traitement toutes les 4 semaines, aucun sujet ne présentait de substitution associée à une résistance à la rilpivirine ou aux INI à l'inclusion. Un sujet a présenté la substitution G190Q associée aux INNTI, en association avec le polymorphisme V189I associé aux INNTI. Lors de l'évaluation de la SEV, un sujet a développé en cours de traitement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (mutations K101E + M230L) et un 2ème a conservé les substitutions associées aux INNTI G190Q + V189I en plus de l'émergence de la mutation V179V/I. Les deux sujets présentaient une sensibilité phénotypique réduite à la rilpivirine. Les deux sujets étaient également porteurs lors de la SEV de mutations associées à une résistance aux INI : Q148R + E138E/K ou N155N/H et 1 sujet présentait une réduction de la sensibilité au cabotégravir. Aucun des deux sujets n'était porteur de la substitution L74I associée aux INI. Les FC pour les sujets recevant le traitement toutes les 4 semaines étaient de 1,8 et 4,6 pour le cabotégravir, de 1,0 et 1,4 pour le dolutégravir et de 1,1 et 1,5 pour le bictégravir.

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes

L'efficacité de l'association cabotégravir plus rilpivirine a été évaluée dans le cadre de deux études de non-infériorité de Phase III, randomisées, multicentriques, contrôlées par comparateur actif, en ouvert et à groupes parallèles (études FLAIR [201584] et ATLAS [201585]). L'analyse principale a été effectuée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Patients virologiquement contrôlés (sous traitement antérieur à base de dolutégravir depuis 20 semaines)
Dans l'étude FLAIR, 629 sujets infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral (ART) ont reçu un traitement à base de dolutégravir, un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (INI), pendant 20 semaines (soit dolutégravir/abacavir/lamivudine soit dolutégravir plus 2 autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse si les sujets étaient HLA-B*5701 positifs). Les sujets contrôlés virologiquement (ARN du VIH-1 <50 copies par mL, n = 566) ont été randomisés (1:1) pour recevoir l'association cabotégravir plus rilpivirine ou poursuivre le traitement antirétroviral en cours (TAC). Les sujets randomisés pour recevoir l'association cabotégravir plus rilpivirine ont débuté le traitement par une phase orale consistant en un comprimé de cabotégravir 30 mg plus un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines, suivie du traitement par cabotégravir injectable (mois 1: injection de 600 mg ; mois 2 et suivants: injection de 400 mg) plus injection de rilpivirine (mois 1: injection de 900 mg ; mois 2 et suivants: injection de 600 mg) une fois par mois pendant 44 semaines supplémentaires. Cette étude a été étendue à 96 semaines.

Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement antirétroviral antérieur depuis au moins 6 mois)
Dans l'étude ATLAS, 616 sujets infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, et virologiquement contrôlés (pendant au moins 6 mois ; taux d'ARN du VIH-1 <50 copies par mL) ont été randomisés (1:1) et ont reçu l'association cabotégravir plus rilpivirine ou ont poursuivi le TAC. Les sujets randomisés pour recevoir l'association cabotégravir plus rilpivirine ont débuté le traitement par une phase orale consistant en un comprimé de cabotégravir 30 mg plus un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines, suivie du traitement par cabotégravir injectable (mois 1: injection de 600 mg ; mois 2 et suivants: injection de 400 mg) plus injection de rilpivirine (mois 1: injection de 900 mg ; mois 2 et suivants: injection de 600 mg) tous les mois pendant 44 semaines supplémentaires. Dans l'étude ATLAS, 50%, 17% et 33% des sujets ont reçu respectivement un INNTI, un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur d'intégrase (INI) comme 3ème agent à l'inclusion avant la randomisation et ceci de façon similaire entre les bras de traitement.

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

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

Dans une analyse groupée des deux études pivots, l'association cabotégravir plus rilpivirine était non inférieure au TAC en ce qui concerne la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 c/mL (1,9% et 1,7%, respectivement) à la semaine 48. La différence ajustée entre les traitements par cabotégravir plus rilpivirine et TAC (0,2 ; IC à 95% : -1,4 ; 1,7) pour l'analyse groupée a satisfait au critère de non-infériorité (borne supérieure de l'IC à 95% inférieure à 4%).

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats de la semaine 48 (incluant les résultats selon les caractéristiques principales à l'inclusion) des études FLAIR et ATLAS sont présentés dans les Tableaux 4 et 5.

Tableau 4 Réponses virologiques obtenues avec les traitements randomisés des études FLAIR et ATLAS à 48 semaines (analyse snapshot)

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

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.
N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance ; TAC = traitement antirétroviral en cours.

Tableau 5 Proportion de sujets avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (snapshot des résultats)

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

IMC = indice de masse corporelle
IP = inhibiteur de protéase
INI = inhibiteur de l'intégrase
INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

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

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

Injection directe versus instauration orale à la Semaine 124 de l'étude FLAIR.
Dans l'étude FLAIR, une évaluation de la sécurité et de l'efficacité a été réalisée à la Semaine 124 pour les patients choisissant de passer (à la Semaine 100) de l'abacavir/dolutégravir/lamivudine à cabotégravir plus rilpivirine dans la Phase d'Extension. Les sujets avaient la possibilité de changer de traitement avec ou sans phase d'instauration orale, conduisant à un groupe instauration orale (OLI) (n=121) et un groupe injection directe (DTI) (n=111).

À la Semaine 124, la proportion de sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL était de 0,8% et de 0,9% pour les groupes instauration orale et injection directe, respectivement. Les taux de suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 c/mL) étaient similaires dans les groupes OLI (93,4 %) et DTI (99,1 %).

Administration tous les deux mois
Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement antirétroviral antérieur depuis au moins 6 mois)
L'efficacité et la sécurité de cabotégravir injectable administré tous les 2 mois ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase IIIb de non-infériorité, randomisée, multicentrique, en ouvert et à groupes parallèles (étude ATLAS-2M [207966]). L'analyse principale a été effectuée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Dans l'étude ATLAS-2M, 1 045 sujets infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et virologiquement contrôlés, ont été randomisés (1:1) et ont reçu le traitement injectable cabotégravir plus rilpivirine administré soit tous les 2 mois soit tous les mois. Les sujets qui recevaient initialement un traitement autre que cabotégravir/rilpivirine ont reçu le traitement d'instauration par voie orale comprenant un comprimé de cabotégravir 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines. Les sujets randomisés pour recevoir les injections mensuelles de cabotégravir (mois 1: injection de 600 mg ; mois 2 et suivants: injection de 400 mg) et les injections de rilpivirine (mois 1:

injection de 900 mg ; mois 2 et suivants: injection de 600 mg) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Les sujets randomisés pour recevoir les injections de cabotégravir tous les 2 mois (injection de 600 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) et les injections de rilpivirine (injection de 900 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Avant la randomisation, 63%, 13% et 24% des sujets avaient reçu l'association cabotégravir plus rilpivirine respectivement pendant 0 semaine, 1 à 24 semaines et >24 semaines.

À l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 42 ans, 27% étaient des femmes, 27% étaient non-caucasiens, 4% étaient âgés de ≥65 ans et 6 % présentaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.
Le critère d'évaluation principal pour l'étude ATLAS-2M était la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E).

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

Tableau 6 Réponses virologiques obtenues avec les traitements randomisés de l'étude ATLAS-2M à 48 semaines (analyse snapshot)

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

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.
N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance ;
TAC = traitement antirétroviral en cours.

Tableau 7 Proportion de sujets ayant présenté un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (snapshot des résultats)

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

IMC = indice de masse corporelle

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

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

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

Analyses post-hoc
Des analyses multivariées des études de phase 3 groupées (ATLAS jusqu'à 96 semaines, FLAIR jusqu'à 124 semaines et ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines) ont examiné l'influence de divers facteurs sur le risque d'EVC. L'analyse des caractéristiques à l'inclusion (ACI) a examiné les caractéristiques des participants et les caractéristiques virologiques à l'inclusion ainsi que le schéma posologique ; et l'analyse multivariée (AMV) a

inclus les caractéristiques à l'inclusion et a intégré les concentrations plasmatiques attendues du médicament post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec une procédure de sélection de variables. Sur un total de 4291 personnes-années, le taux d'incidence non ajusté des EVC était de 0,54 pour 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4% des 1651 individus de ces études).

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

Tableau 8 Réponses virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1[1] et IMC ≥30 kg/m^2

Caractéristiques à l'inclusion (nombre)	Succès virologique (%)[2]	Echec virologique confirmé (%)[3]
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0)[4]
≥2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3)[5]
TOTAL (Intervalle de confiance à 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1% ; 87,8%)	23/1431 (1,6)[6] (1,0% ; 2,4%)

[1] Classification du sous-type A1 ou A6 du VIH-1 basée sur le panel de la Bibliothèque nationale de Los Alamos issu de la base de données de séquences du VIH (Juin 2020)
[2] Basé sur l'algorithme Snapshot de la FDA : ARN <50 copies/mL à la Semaine 48 pour ATLAS, à la Semaine 124 pour FLAIR, à la Semaine 152 pour ATLAS-2M.
[3] Défini par deux mesures consécutives d'ARN du VIH ≥200 copies/mL.
[4] Valeur prédictive positive (VPP) <2%; Valeur prédictive négative (VPN) : 98,5%; sensibilité : 34,8%; spécificité : 71,9%
[5] VPP : 19,3%; VPN : 99,1%; sensibilité : 47,8%; spécificité : 96,7%
[6] Ensemble de données d'analyse avec toutes les covariables non manquantes pour les caractéristiques à l'inclusion (sur un total de 1651 individus).

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

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

Population pédiatrique
La sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) du cabotégravir injectable à longue durée d'action en association avec la rilpivirine injectable à longue durée d'action chez les adolescents, ont été évaluées dans le cadre d'une étude en cours de Phase I/II, multicentrique, menée en ouvert et non comparative : MOCHA (IMPAACT 2017).

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

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

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

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec cabotégravir comprimés pelliculés et suspension injectable à libération prolongée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le VIH-1. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes

Les propriétés pharmacocinétiques du cabotégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du cabotégravir est modérée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le coefficient de variabilité inter-individuelle CVb% pour l'ASC, la C_{max} et la C_{tau} se situait entre 26 et 34% dans les études chez les sujets sains et entre 28 et 56% dans les études chez les sujets infectés par le VIH-1. La variabilité intra-individuelle (CVw%) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour chez les participants adultes

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5ème ; 95ème percentile)[a]		
		$ASC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{tau} (µg/mL)
Instauration orale[c]	30 mg une fois par jour	145 (93,5 ; 224)	8,0 (5,3 ; 11,9)	4,6 (2,8 ; 7,5)

[a] Valeurs des paramètres pharmacocinétiques basées sur le regroupement des estimations post-hoc individuelles pour les études FLAIR et ATLAS, à partir de modèle pharmacocinétique de population du cabotégravir (n=581).
[b] tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale.
[c] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration orale représentent l'état d'équilibre.

Absorption

Le cabotégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimé. Lorsque le cabotégravir est administré une fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 7 jours.
Le cabotégravir peut être administré avec ou sans nourriture. La prise de nourriture a augmenté le degré d'absorption du cabotégravir. La biodisponibilité du cabotégravir ne dépend pas du contenu du repas : les repas riches en matières grasses ont augmenté l'$ASC_{(0\text{-}\infty)}$ du cabotégravir de 14% et augmenté la C_{max} de 14% par rapport à la prise à jeun. Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives.
La biodisponibilité absolue du cabotégravir n'a pas été établie.

Distribution

D'après les données *in vitro*, le cabotégravir se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (dans une proportion >99%). Suite à l'administration orale de comprimés de cabotégravir, le volume apparent de distribution moyen (Vz/F) dans le plasma était de 12,3 L. Chez l'homme, les volumes de distribution du compartiment central (Vc/F) et du compartiment périphérique (Vp/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 serait élevée, semblent indiquer qu'une fraction du cabotégravir est distribuée dans le milieu extracellulaire.

La présence de 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 ≤0,08 à 4, 8 et 12 semaines après l'administration d'une injection intramusculaire (IM) unique de 400 mg de cet agent.

Le cabotégravir est présent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez des patients infectés par le VIH qui ont reçu un traitement associant le cabotégravir injectable et la rilpivirine injectable, le rapport entre les concentrations de cabotégravir dans le LCR et dans le plasma [médiane (intervalle)] (n = 16) était de 0,003 (intervalle : 0,002 à 0,004) une semaine après l'atteinte de l'état d'équilibre du cabotégravir injectable à longue durée d'action (administré toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines). Comme cela devrait être le cas lorsque le cabotégravir atteint une concentration thérapeutique dans le LCR, 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, l'ARN plasmatique du VIH-1 (n = 18) était <50 copies/mL chez tous les patients (100%) et <2 copies/mL chez 12 patients sur 18 (66,7%).

In vitro, le cabotégravir n'était pas un substrat du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1, de l'OATP2B1, de l'OATP1B3 ou du transporteur de cations organiques (OCT1).

Biotransformation

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% du radiocarbone plasmatique total. Après son administration orale chez l'homme, le cabotégravir est principalement éliminé par voie métabolique ; son élimination rénale sous forme inchangée est faible (<1% de la dose). Quarante-sept pourcents (47%) de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans les fèces sous forme inchangée. On ignore si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption du médicament ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. La présence du cabotégravir a été décelée dans des échantillons de bile duodénale. Le glucurono-conjugué était également présent dans certains échantillons de bile duodénale (mais pas tous). Vingt-sept pourcents (27%) de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine, principalement sous la forme d'un glucurono-conjugué (75% de la substance radioactive récupérée dans l'urine ; 20% de la dose totale).

Le cabotégravir n'est pas un inhibiteur cliniquement pertinent des enzymes et des transporteurs suivants : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 et UGT2B17, P-gp, BCRP, pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxine (MATE) 1, MATE 2-K, protéine de résistance multimédicamenteuse (MRP) 2 ou MRP4.

Élimination

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

Polymorphismes

Selon une méta-analyse de données recueillies auprès de sujets sains et de sujets infectés par le VIH dans le cadre d'essais cliniques, l'ASC, la C_{max} et la C_{tau} moyennes du cabotégravir à l'état d'équilibre ont été multipliées par un facteur de 1,3 à 1,5, chez des sujets porteurs de génotypes de l'UGT1A1 associés à un métabolisme lent du cabotégravir, par rapport aux sujets dont les génotypes étaient associés à un métabolisme normal du cabotégravir via l'UGT1A1. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets porteurs de variantes du gène UGT1A1.

Populations particulières

Sexe
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Origine ethnique
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique sur l'exposition au cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique.

Indice de masse corporelle (IMC)
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'IMC sur l'exposition au cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'IMC.

Sujets âgés
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au cabotégravir. Les données pharmacocinétiques du cabotégravir chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≥15 à <30 mL/min et non dialysés) et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (non dialysés). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les patients dialysés.

Insuffisance hépatique
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh A ou B). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) sur la pharmacocinétique du cabotégravir n'a pas été étudié.

Population pédiatrique
Les simulations pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune différence cliniquement significative concernant l'exposition entre les participants adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant 35 kg ou plus) et les participants adultes non infectés et infectés par le VIH-1 issus du programme de développement du cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les adolescents pesant ≥ 35 kg.

Tableau 10 Paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour chez les participants adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (≥35 kg)

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5ème ; 95ème percentile)[a]		
		$ASC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{tau} (µg/mL)
Instauration orale[c]	30 mg une fois par jour	203 (136 ; 320)	11 (7,4 ; 16,6)	6,4 (4,2 ; 10,5)

[a] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PK) étaient basées sur des estimations post-hoc individuelles à partir de modèles pharmacocinétiques de population, à la fois dans une population d'adolescents infectés par le VIH-1 (n = 147) pesant entre 35,2 et 98,5 kg et dans une population d'adolescents non infectés par le VIH-1 (n = 62) pesant entre 39,9 et 167 kg.
[b] tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale.
[c] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration orale représentent l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

Le cabotégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le cabotégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Études de toxicité sur la reproduction

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats mâles ou femelles traités par cabotégravir à des doses orales pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour (>20 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée).

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal, aucun effet délétère sur le développement n'a été observé après l'administration orale de cabotégravir à des lapines gravides jusqu'à une dose toxique maternelle de 2 000 mg/kg/jour (0,66 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]) ou à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (>30 fois l'exposition humaine à la DMRH). Chez le rat, des anomalies de la croissance fœtale (diminution du poids corporel) ont été observées à la posologie de 1 000 mg/kg/jour. Les études menées chez les rates gravides ont démontré que le cabotégravir traverse la barrière placentaire et que sa présence peut être décelée dans les tissus fœtaux.

Dans des études sur le développement prénatal et postnatal (PPN) chez le rat, le cabotégravir a été associé de façon reproductible à un retard de la mise bas, à une augmentation de la mortalité à la naissance et de la mortalité néonatale à la posologie de 1 000 mg/kg/jour (>30 fois l'exposition humaine à la DMRH). À la dose plus faible de 5 mg/kg/jour (approximativement 10 fois l'exposition humaine à la DMRH), le cabotégravir n'a pas été associé à un retard de la mise bas ou à une mortalité néonatale. Que ce soit dans les études menées chez le lapin ou celles menées chez le rat, il n'y a eu aucun effet sur la survie des fœtus mis au monde par césarienne. Compte tenu du taux d'exposition, la pertinence chez l'homme est inconnue.

Toxicité à dose répétée

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 allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour ou 500 mg/kg/jour, respectivement.

Lors d'une étude de toxicité de 14 jours et de 28 jours menée chez le singe, des effets gastro-intestinaux (GI) (perte de poids corporel, vomissement, selles molles/liquides et déshydratation modérée à sévère) ont été observés et ont résulté de l'administration locale du médicament et non d'une toxicité systémique.

Dans une étude de 3 mois menée chez le rat, lorsque le cabotégravir a été administré par injection sous-cutanée (SC) mensuelle (jusqu'à 100 mg/kg/dose), par injection IM mensuelle (jusqu'à 75 mg/kg/dose) ou par injection SC hebdomadaire (100 mg/kg/dose), aucun effet indésirable et aucun nouvel effet toxique sur les organes cibles n'a été noté (à une exposition >30 fois l'exposition humaine à la DMRH, soit 400 mg par voie IM).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Hypromellose (E464)
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) dotés d'une fermeture avec sécurité enfant en polypropylène et d'un opercule en polyéthylène thermosoudé par induction. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

EU/1/20/1481/001

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

Date de première autorisation : 17 décembre 2020
Date du dernier renouvellement : 14 août 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

14 août 2025 (version 13)

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