

**ANNEXE I**

**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**

Apretude 600 mg, suspension injectable à libération prolongée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de 3 mL contient 600 mg de cabotégravir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension injectable à libération prolongée.

Suspension de couleur blanche à rose pâle.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Apretude, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Apretude doit être prescrit par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la PrEP au VIH.

Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

Les sujets doivent effectuer un test de dépistage du VIH-1 avant l'instauration du cabotégravir et lors de chaque injection ultérieure de cabotégravir (voir rubrique 4.3). Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'injection de cabotégravir. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Avant le début du traitement par Apretude, les sujets qui acceptent le schéma posologique requis doivent être soigneusement sélectionnés et ils doivent être informés de l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de réduire le risque de contracter l'infection par le VIH-1.

Le médecin et le sujet peuvent décider d'utiliser des comprimés de cabotégravir pour une instauration par voie orale avant l'initiation d'Apretude injectable afin d'évaluer la tolérance ou peuvent initier directement les injections d'Apretude (voir Tableau 1 et Tableau 2 pour les recommandations posologiques).

## Posologie

### Instauration par voie orale

Se référer au RCP d'Apretude oral en comprimé pour les informations relatives à l'instauration par voie orale.

### Injection

#### *Injections d'initiation*

La dose initiale recommandée est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg. Si un traitement d'instauration par voie orale a été effectué, la première injection doit être prévue le dernier jour du traitement d'instauration par voie orale ou dans les 3 jours qui suivent.

Un mois plus tard, une deuxième injection intramusculaire de 600 mg doit être administrée. Les sujets peuvent recevoir la deuxième injection d'initiation de 600 mg au maximum 7 jours avant ou après la date d'administration prévue.

#### *Injections d'entretien à 2 mois d'intervalle*

Après la deuxième injection d'initiation, la dose recommandée chez les adultes pour l'injection d'entretien est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg administrée tous les 2 mois. Les sujets peuvent recevoir les injections au maximum 7 jours avant ou après la date prévue de l'injection.

**Tableau 1 Schéma posologique recommandé pour les injections intramusculaires**

	<b>Injections d'initiation (à un mois d'intervalle)</b>	<b>Injections d'entretien (à 2 mois d'intervalle)</b>
<b>Médicament</b>	<b>Directement par injection : mois 1 et 2</b>  <b><u>ou</u></b> <b>Après instauration par voie orale : mois 2 et 3</b>	<b>Deux mois après la dernière injection d'initiation et tous les 2 mois suivants</b>
Cabotégravir	600 mg	600 mg

### Omission de doses

Les sujets qui manquent une visite programmée pour une injection doivent faire l'objet d'une nouvelle évaluation afin de s'assurer que la reprise de la PrEP reste appropriée.

Si un décalage de plus de 7 jours par rapport à la date prévue de l'injection ne peut être évité, il s'agira d'une omission de dose ; 30 mg de cabotégravir en comprimé pourra alors être administré une fois par jour pendant deux mois maximum, en remplacement d'une visite programmée pour une injection. La première dose de cabotégravir oral (ou d'un autre traitement oral pour la PrEP) doit être prise environ deux mois (+/- 7 jours) après la dernière injection de cabotégravir. Lorsque la PrEP orale dure plus de deux mois, il est recommandé d'instaurer un schéma de PrEP autre que le cabotégravir oral.

L'administration sous forme d'injection doit être reprise le dernier jour du traitement par cabotégravir oral ou dans les 3 jours qui suivent, tel que recommandé dans le Tableau 2.

**Tableau 2 Recommandations d'administration des injections après l'omission d'injections ou après un traitement par cabotégravir oral (PrEP) en remplacement d'une injection**

<b>Omission de Doses</b>	
<b>Délai depuis la dernière injection</b>	<b>Recommandation</b>
<b>Si la deuxième injection est omise et que le délai depuis la première injection est :</b>	
≤ 2 mois	Administrer une injection de 600 mg dès que possible et poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
> 2 mois	Recommencer une injection d'initiation de 600 mg, suivie d'une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les deux mois.
<b>Si la 3<sup>ème</sup> injection ou une injection ultérieure est omise et que le délai depuis l'injection précédente est :</b>	
≤ 3 mois	Administrer une injection de 600 mg dès que possible et poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
> 3 mois	Recommencer une injection d'initiation de 600 mg, suivie d'une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les deux mois.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 60$  à  $< 90$  mL/min), modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  à  $< 60$  mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine  $\geq 15$  à  $< 30$  mL/min et non dialysés [voir rubrique 5.2]). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les sujets 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 sujet sous hémodialyse, le cabotégravir doit être utilisé avec précaution.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du cabotégravir chez les enfants et les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Pour administration intramusculaire. Les injections doivent être administrées au niveau du site ventroglutéal (recommandé, car il est éloigné des principaux nerfs et vaisseaux sanguins) ou dorsoglutéal.

Des précautions doivent être prises pour éviter une injection accidentelle dans un vaisseau sanguin.

Une fois la suspension prélevée dans la seringue, l'injection doit être administrée dès que possible, mais elle peut rester dans la seringue pendant une durée maximale de 2 heures. Si le médicament reste plus de 2 heures dans la seringue, la seringue remplie et l'aiguille doivent être jetées.

Lors de l'administration d'Apretude injectable, les professionnels de santé doivent tenir compte de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) du sujet afin de s'assurer que la longueur de l'aiguille est suffisante pour atteindre le muscle fessier.

#### **4.3 Contre-indications**

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

Sujets séropositifs au VIH-1 ou de statut sérologique VIH-1 inconnu (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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**

##### Stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1

Apretude peut ne pas être toujours efficace pour prévenir l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 5.1). Les concentrations de cabotégravir associées à une activité antivirale significative (> 4 fois la Concentration Inhibitrice Ajustée aux Protéines, CI90-AP, voir rubrique 5.2) sont atteintes et maintenues dans les heures qui suivent l'initiation du traitement d'instauration par voie orale et dans les 7 jours qui suivent la première injection (sans instauration par voie orale). Le délai exact entre l'instauration d'Apretude dans le cadre d'une PrEP au VIH-1 et la protection maximale contre l'infection par le VIH-1 n'est pas connu.

Apretude doit être utilisé pour la PrEP dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du VIH-1 (par exemple : connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH-1, dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles, usage de préservatifs).

Apretude doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont la séronégativité au VIH a été confirmée (voir rubrique 4.3). La séronégativité au VIH de ces sujets doit être reconfirmée à chaque injection ultérieure d'Apretude. Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'injection de cabotégravir. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales pendant la prise d'Apretude.

En cas de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë et si l'on suspecte des expositions récentes (< 1 mois) au VIH-1, le statut sérologique vis-à-vis du VIH-1 doit être reconfirmé.

##### Risque potentiel de résistance

Il existe un risque potentiel de développer une résistance au cabotégravir si un sujet contracte le VIH-1 soit avant ou pendant la prise d'Apretude, soit après l'arrêt d'Apretude (voir Propriétés liées à l'action prolongée d'Apretude injectable). Pour limiter ce risque, il est essentiel de confirmer le statut séronégatif pour le VIH-1 lors de chaque injection ultérieure d'Apretude. Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera

disponible après l'injection de cabotégravir. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Les sujets pour lesquels une infection par le VIH-1 a été diagnostiquée doivent commencer immédiatement un traitement antirétroviral (TAR).

Apretude ne constitue pas à lui seul un schéma complet pour le traitement du VIH-1 ; des mutations de résistance au VIH-1 sont apparues chez certains sujets dont l'infection par le VIH-1 n'avait pas été détectée et qui prenaient uniquement Apretude.

#### Importance de l'observance

Il doit être expliqué régulièrement aux sujets de respecter strictement le schéma posologique recommandé pour l'instauration par voie orale et pour les injections afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance.

#### Propriétés liées à l'action prolongée d'Apretude injectable

Des concentrations résiduelles de cabotégravir peuvent persister dans la circulation systémique des sujets pendant une période prolongée (jusqu'à 12 mois voire plus) ; c'est pourquoi les caractéristiques liées à la libération prolongée d'Apretude injectable doivent être prises en compte lors de l'arrêt du médicament et de la prise d'autres formes de PrEP à action non prolongée, à tout moment ou tant que le risque de contracter le VIH est présent, dans les mois qui suivent l'arrêt d'Apretude (voir rubrique 5.2).

Les professionnels de santé doivent discuter des bénéfices et des risques liés à l'utilisation d'Apretude chez les femmes en âge de procréer ou pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

#### 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 une administration de 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 une autre forme de PrEP doit être envisagée (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 un rash, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique. Apretude et les autres médicaments suspectés doivent être arrêtés immédiatement, dès l'apparition de signes ou symptômes d'hypersensibilité (incluant, sans s'y limiter, un rash sévère ou un rash accompagné de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie ou angio-œdème). L'état clinique, y compris les transaminases, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré (voir rubriques 4.2, Propriétés liées à l'action prolongée d'Apretude injectable et 4.8).

#### Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité a été rapportée chez un nombre limité de sujets recevant du cabotégravir avec ou sans maladie hépatique préexistante connue (voir rubrique 4.8). L'instauration du cabotégravir par

voie orale a été effectuée dans les études cliniques afin d'aider à identifier les sujets susceptibles de présenter un risque d'hépatotoxicité.

Une surveillance clinique et biologique sont recommandées ; Apretude doit être arrêté si une hépatotoxicité est confirmée et les sujets doivent être pris en charge selon l'indication clinique (voir Propriétés liées à l'action prolongée d'Apretude injectable).

#### Adolescents

Des idées suicidaires et des tentatives de suicide ont été rapportées avec le cabotégravir, en particulier chez les sujets ayant une maladie psychiatrique préexistante (voir rubrique 4.8). Bien que les études cliniques n'aient pas montré d'augmentation de l'incidence des maladies psychiatriques chez les adolescents par rapport aux sujets adultes, compte tenu de la vulnérabilité de cette population, les adolescents doivent être conseillés avant la prescription ainsi que régulièrement pendant le traitement par Apretude, et pris en charge selon l'indication clinique.

#### Interactions avec d'autres médicaments

La prescription d'Apretude injectable avec des médicaments susceptibles de réduire son exposition doit se faire avec prudence (voir rubrique 4.5).

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

#### 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 3 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  $C_{max}$  et la  $C_{tau}$  du cabotégravir oral ont été majorées jusqu'à 1,5 fois. Aucune adaptation posologique d'Apretude n'est recommandée en présence d'inhibiteurs de l'UGT1A1.

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, un 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 ( $CI_{50} = 0,81 \mu M$ ) et OAT3 ( $CI_{50} = 0,41 \mu M$ ). Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante avec des médicaments substrats de l'OAT1/3 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.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le cabotégravir injectable. Les données d'interaction médicamenteuse fournies dans le Tableau 3 sont issues d'études sur le cabotégravir oral (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une

diminution, le symbole «  $\leftrightarrow$  » indique une absence de modification, « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps, «  $C_{max}$  » signifie la concentration maximale observée, «  $C\tau$  » signifie la concentration au terme d'un intervalle entre deux doses).

**Tableau 3 Interactions médicamenteuses**

<b>Médicaments par classe thérapeutique</b>	<b>Interaction</b> Variation de la moyenne géométrique (%)	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<i>Médicaments antiviraux contre le VIH-1</i>		
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	Cabotégravir $\leftrightarrow$ ASC $\uparrow$ 1% $C_{max}$ $\uparrow$ 4% $C\tau$ $\leftrightarrow$ 0%	L'étravirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique d'Apertude n'est nécessaire lors de l'initiation des injections après utilisation d'étravirine.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Rilpivirine	Cabotégravir $\leftrightarrow$ ASC $\uparrow$ 12% $C_{max}$ $\uparrow$ 5% $C\tau$ $\uparrow$ 14%  Rilpivirine $\leftrightarrow$ ASC $\downarrow$ 1% $C_{max}$ $\downarrow$ 4% $C\tau$ $\downarrow$ 8%	La rilpivirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir ou vice versa. Aucune adaptation posologique d'Apertude ou de rilpivirine n'est nécessaire en cas de co-administration.
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Cabotégravir $\downarrow$	Les inducteurs métaboliques sont susceptibles de diminuer de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Antimycobactériens</i>		
Rifampicine	Cabotégravir $\downarrow$ ASC $\downarrow$ 59% $C_{max}$ $\downarrow$ 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 d'Apertude avec la rifampicine n'ont pas été établies et l'administration concomitante d'Apertude avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Cabotégravir $\downarrow$	La rifapentine est susceptible de diminuer de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine	Cabotégravir $\downarrow$ ASC $\downarrow$ 21 % $C_{max}$ $\downarrow$ 17 % $C\tau$ $\downarrow$ 26 %	Lorsque la rifabutine est instaurée avant ou de façon concomitante à la première injection d'initiation de cabotégravir, le schéma posologique recommandé du cabotégravir est d'une injection de 600 mg suivie 2 semaines plus tard d'une deuxième injection d'initiation de 600 mg, puis d'injections

<b>Médicaments par classe thérapeutique</b>	<b>Interaction</b> Variation de la moyenne géométrique (%)	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
		<p>mensuelles par la suite, pendant le traitement par la rifabutine.</p> <p>Lorsque la rifabutine est instaurée au moment de la deuxième injection d'initiation ou plus tard, le schéma posologique recommandé est de 600 mg par mois pendant le traitement par la rifabutine.</p> <p>Après l'arrêt de la rifabutine, le schéma posologique recommandé du cabotégavir est de 600 mg tous les 2 mois.</p>
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et Lévonorgestrel (LNG)	<p>EE ↔ ASC ↑ 2% C<sub>max</sub> ↓ 8% Cτ ↔ 0%</p> <p>LNG ↔ ASC ↑ 12% C<sub>max</sub> ↑ 5% Cτ ↑ 7%</p>	Le cabotégavir 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 Apretude.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées des caractéristiques liées à la libération prolongée du cabotégavir injectable. Si une femme envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à l'instauration/la poursuite de la PrEP avec Apretude doivent être discutés (voir rubrique 4.4).

### Grossesse

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

Le cabotégavir 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.

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

Le cabotégavir ayant été détecté dans la circulation systémique jusqu'à 12 mois voire plus après une injection, il convient donc de tenir compte du risque d'exposition fœtale durant la grossesse (voir rubrique 4.4).

### Allaitement

Selon les données obtenues chez l'animal, le cabotégravir devrait être excrété dans le lait maternel bien que cela n'ait pas été confirmé chez l'humain. Le cabotégravir est susceptible d'être présent dans le lait maternel jusqu'à 12 mois voire plus après la dernière injection d'Apretude.

Il est recommandé aux femmes d'allaiter seulement si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le nourrisson.

#### 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 sujets doivent être informés que des sensations vertigineuses, une somnolence et une fatigue ont été rapportées au cours du traitement par Apretude injectable. L'état clinique du sujet et le profil des effets indésirables d'Apretude injectable doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du sujet à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude HPTN 083 étaient les suivants : réactions au site d'injection (82%), céphalées (17%) et diarrhées (14%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude HPTN 084 étaient les suivants : réactions au site d'injection (38%), céphalées (23%) et augmentation des transaminases (19%).

Les SCAR : SSJ et NET, ont été rapportées en association avec une administration de cabotégravir (voir rubrique 4.4).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables associés au cabotégravir ont été identifiés à partir des études cliniques de Phase III, HPTN 083 et HPTN 084, et des données après la mise sur le marché. Dans le cadre de l'étude HPTN 083, la durée médiane d'administration du médicament de l'étude en aveugle était de 65 semaines et 2 jours (1 jour à 156 semaines et 1 jour), avec une exposition totale au cabotégravir de 3 270 personnes-années. Dans le cadre de l'étude HPTN 084, la durée médiane d'administration du médicament de l'étude en aveugle était de 64 semaines et 1 jour (1 jour à 153 semaines et 1 jour), avec une exposition totale au cabotégravir de 1 920 personnes-années.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au cabotégravir chez les adultes et les adolescents sont listés dans le Tableau 4 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 4 Tableau récapitulatif des effets indésirables<sup>1</sup>**

<b>Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux Insomnie Dépression Anxiété
	Peu fréquent	Tentative de suicide ; Idées suicidaires (en particulier chez les sujets ayant une maladie psychiatrique préexistante)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence Réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées
	Fréquent	Nausées Douleur abdominale <sup>2</sup> Flatulence Vomissements
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash <sup>3</sup>
	Peu fréquent	Urticaire* Angio-œdème*
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre <sup>5</sup> Réactions au site d'injection <sup>4</sup> (douleur <sup>6</sup> et sensibilité au toucher, nodule, induration)
	Fréquent	Réaction au site d'injection <sup>4</sup> (gonflement, ecchymose, érythème, sensation de chaleur, prurit, anesthésie) Fatigue Malaise
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection <sup>4</sup> (hématome, décoloration, abcès)
Investigations	Très fréquent	Augmentation des transaminases
	Peu fréquent	Augmentation du poids Augmentation de la bilirubine sanguine

<sup>1</sup> La fréquence des effets indésirables identifiés est basée sur tous les cas rapportés de survenue d'effets indésirables et ne se limite pas à ceux considérés par l'investigateur comme étant au moins possiblement liés.

<sup>2</sup> La douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : douleur abdominale haute et douleur abdominale.

<sup>3</sup> Le rash inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.

<sup>4</sup> Les réactions au site d'injection (RSIs) mentionnées dans le tableau ont été observées chez au moins 2 participants.

<sup>5</sup> La fièvre inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : fièvre et sensation de chaud. La majorité des effets indésirables à type de fièvre ont été rapportés dans la semaine suivant les injections.

<sup>6</sup> Peut rarement entraîner des troubles temporaires de la marche.

\*Voir rubrique 4.4.

### Description de certains effets indésirables

#### *Réactions locales au site d'injection (RSIs)*

Dans l'étude HPTN 083, 2% des participants ont arrêté le cabotégavir en raison de RSIs. Sur les 20 286 injections, 8 900 RSIs ont été rapportées. Au total, 2 117 participants ont reçu au moins une injection. Parmi les 1 740 (82%) participants ayant présenté au moins une RSI, la sévérité maximale des RSIs rapportées était légère (Grade 1, 34% des participants), modérée (Grade 2, 46% des participants) ou sévère (Grade 3, 3% des participants). La durée médiane de l'ensemble des effets indésirables liés aux RSIs était de 4 jours. La proportion de participants ayant rapporté des RSIs à chaque visite et la sévérité des RSIs ont diminué au fil du temps.

Dans l'étude HPTN 084, aucun participant n'a arrêté le cabotégavir en raison de RSIs. Sur les 13 068 injections, 1 171 RSIs ont été rapportées. Au total, 1 519 participants ont reçu au moins une injection. Parmi les 578 (38%) participants ayant présenté au moins une RSI, la sévérité maximale des RSIs rapportées était légère (Grade 1, 25% des participants), modérée (Grade 2, 13% des participants) ou sévère (Grade 3, < 1% des participants). La durée médiane de l'ensemble des effets indésirables liés aux RSIs était de 8 jours. La proportion de participants ayant rapporté des RSIs à chaque visite et la sévérité des RSIs ont généralement diminué au fil du temps.

#### *Augmentation du poids corporel*

Aux semaines 41 et 97 dans l'étude HPTN 083, les participants ayant reçu du cabotégavir ont présenté une prise de poids médiane de 1,2 kg (écart interquartile [IQR] -1,0 ; 3,5; n=1 623) et 2,1 kg (IQR ; -0,9 ; 5,9 n=601) par rapport à l'inclusion, respectivement ; ceux du groupe fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) ont présenté une prise de poids médiane de 0,0 kg (IQR -2,1 ; 2,4 ; n=1 611) et 1,0 kg (IQR ; -1,9 ; 4,0 n=598) par rapport à l'inclusion, respectivement.

Aux semaines 41 et 97 dans l'étude HPTN 084, les participants ayant reçu du cabotégavir ont présenté une prise de poids médiane de 2,0 kg ([IQR] 0,0 ; 5,0; n=1 151) et 4,0 kg (IQR; 0,0 ; 8,0 ; n=216) par rapport à l'inclusion, respectivement ; ceux du groupe fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) ont présenté une prise de poids médiane de 1,0 kg (IQR -1,0 ; 4,0 ; n=1 131) et 3,0 kg (IQR ; -1,0 ; 6,0 n=218) par rapport à l'inclusion, respectivement.

#### *Modifications des tests biologiques*

Dans les études HPTN 083 et HPTN 084, une proportion similaire de participants dans les groupes cabotégavir et TDF/FTC ont présenté une élévation des transaminases (ALAT/ASAT) et les augmentations maximales après inclusion étaient essentiellement de Grades 1 et 2. Dans l'étude HPTN 083, le nombre de participants dans les groupes cabotégavir vs TDF/FTC ayant présenté des taux d'ALAT maximum de Grade 3 ou 4 après inclusion était de 40 (2%) vs 44 (2%), tandis qu'il était de 68 (3%) vs 79 (3%), respectivement, pour les taux d'ASAT de Grade 3 ou 4. Dans l'étude HPTN 084, le nombre de participants dans les groupes cabotégavir vs TDF/FTC ayant présenté des taux d'ALAT maximum de Grade 3 ou 4 après inclusion était de 12 (< 1%) vs 18 (1%) tandis qu'il était de 15 (< 1%) vs 14 (< 1%) respectivement, pour les taux d'ASAT de Grade 3 et 4.

Quelques participants des groupes cabotégavir et TDF/FTC ont présenté des effets indésirables consistant en une augmentation des ASAT ou ALAT ayant entraîné un arrêt du médicament de l'étude. Dans l'étude HPTN 083, le nombre de participants dans les groupes cabotégavir vs TDF/FTC ayant arrêté le traitement en raison d'une augmentation des ALAT était de : 29 (1%) vs 31 (1%) et il était de 7 (< 1%) vs 8 (< 1%), respectivement en raison d'une augmentation des ASAT. Dans l'étude HPTN 084, le nombre de participants dans les groupes cabotégavir vs TDF/FTC ayant arrêté le traitement en raison d'une augmentation des ALAT était de 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) et il n'y a pas eu d'arrêt de traitement en raison d'une augmentation des ASAT.

### Adolescents

D'après les données issues de deux essais cliniques (HPTN 083-01 et HPTN 084-01) multicentriques menés en ouvert auprès de 64 adolescents à risque non infectés par le VIH (pesant  $\geq 35$  kg au moment de l'inclusion) ayant reçu du cabotégravir, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents par rapport au profil de sécurité établi chez les adultes ayant reçu du cabotégravir en PrEP au VIH-1 dans les études HPTN 083 et HPTN 084.

D'après les données issues de l'analyse à la Semaine 16 de l'étude MOCHA menée chez des adolescents infectés par le VIH (âgés d'au moins 12 ans et pesant  $\geq 35$  kg) recevant un traitement de fond par association d'antirétroviraux, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents lors de l'ajout du cabotégravir par voie orale suivi du cabotégravir injectable (n = 29) en comparaison avec le profil de sécurité établi avec le cabotégravir chez les adultes (voir rubrique 5.1).

#### 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 – voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage d'Apretude. En cas de surdosage, le sujet 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. La prise en charge d'un surdosage d'Apretude injectable doit tenir compte de l'exposition prolongée au médicament après une injection (voir rubrique 4.4).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteur 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 en culture cellulaire*

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<sub>50</sub>) de 0,22 nM dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs), 0,74 nM dans les cellules 293T et 0,57 nM dans les cellules MT-4. Le cabotégravir a montré une activité antivirale en culture cellulaire 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<sub>50</sub> allant de 0,02 nM à 1,06 nM dans le cas du VIH-1. Les valeurs de CE<sub>50</sub> du cabotégravir pour trois isolats cliniques du VIH-2 allaient de 0,10 nM à 0,14 nM.

##### *Activité antivirale en association avec d'autres médicaments*

Aucun médicament à l'activité anti-VIH intrinsèque 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 à partir du VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes : aucun virus ayant multiplié la CE<sub>50</sub> du cabotégravir par plus de 10 fois n'a été constaté après le passage de la souche IIB dans des milieux de culture durant 112 jours. Les mutations suivantes de l'intégrase (IN) sont apparues après le passage du 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 après le passage de la souche NL-432 du VIH-1 de type sauvage en présence de 6,4 nM de cabotégravir jusqu'au Jour 56.

Parmi les différents mutants, l'indice de résistance 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 de la sensibilité et les mutations E138K/Q148K une diminution d'un facteur 81 de la sensibilité au cabotégravir. 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*

##### *HPTN 083*

Dans l'analyse principale de l'étude HPTN 083, 13 nouvelles infections ont été rapportées dans le bras cabotégravir et 39 dans le bras fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC). Dans le bras cabotégravir, 5 nouvelles infections sont survenues pendant l'administration des injections de cabotégravir en PrEP, dont 4 chez des participants ayant reçu des injections au moment prévu et 1 chez un participant ayant reçu une injection en dehors du calendrier prévu. Cinq nouvelles infections sont survenues  $\geq$  6 mois après la dernière dose de cabotégravir en PrEP. Trois nouvelles infections sont survenues pendant la période d'instauration par voie orale.

Le phénotypage et le génotypage du VIH ont été réalisés lors de la première visite, au cours de laquelle la charge virale du VIH était  $>$  500 copies/mL. Sur les 13 nouvelles infections dans le bras cabotégravir, 4 participants présentaient des mutations de résistance aux INIs. Dans le bras TDF/FTC, les 4 participants présentant une résistance aux INTIs (dont 3 présentant une résistance multi-classe) incluaient 3 participants avec une mutation M184V/I et un avec une mutation K65R.

Aucun des 5 participants infectés après une interruption prolongée de l'administration de cabotégravir ne présentait de mutations de résistance aux INIs. Ni le génotype ni le phénotype n'ont pu être générés pour l'un des 5 participants, dont l'ARN du VIH-1 n'était que de 770 copies/mL. Le phénotype de l'intégrase n'a pas pu être généré pour l'un des 4 participants restants. Les 3 autres participants sont restés sensibles à tous les INIs.

Trois participants ont été infectés pendant la phase d'instauration par voie orale, avant de recevoir les injections de cabotégravir. Un participant dont les concentrations plasmatiques de cabotégravir étaient indétectables ne présentait pas de mutations de résistance aux INIs et était sensible à tous les INIs. Deux participants dont les concentrations plasmatiques de cabotégravir étaient détectables présentaient des mutations de résistance aux INIs. Le premier participant présentait les mutations de résistance aux INIs suivantes : E138E/K, G140G/S, Q148R et E157Q. Le phénotype de l'intégrase n'a pas pu être

général. Le deuxième participant présentait les mutations de résistance aux INIs suivantes : E138A et Q148R. Ce virus était résistant au cabotégravir (FC = 5,92), mais sensible au dolutégravir (FC = 1,69).

Cinq participants ont contracté le VIH-1, malgré des injections de cabotégravir reçues au moment prévu chez 4 participants et une injection en dehors du calendrier prévu chez un participant. Deux participants présentaient des charges virales trop basses pour être analysées. Le troisième participant ne présentait pas de mutations de résistance aux INIs lors de la première visite virémique (Semaine 17), mais avait une mutation R263K 112 et 117 jours plus tard. Bien que le phénotype n'ait pas pu être déterminé 112 jours plus tard, celui du jour 117 a montré que ce virus était sensible à la fois au cabotégravir (FC = 2,32) et au dolutégravir (FC = 2,29). Le quatrième participant présentait les mutations de résistance aux INIs suivantes : G140A et Q148R. Le phénotype a montré une résistance au cabotégravir (FC = 13), mais une sensibilité au dolutégravir (FC = 2,09). Le cinquième participant ne présentait aucune mutation de résistance aux INIs.

Outre les 13 nouvelles infections, un autre participant était infecté par le VIH-1 au recrutement et ne présentait aucune mutation de résistance aux INIs à ce moment-là. Toutefois, 60 jours plus tard, les mutations de résistance aux INIs E138K et Q148K ont été détectées. Le phénotype n'a pas pu être généré.

Après l'analyse principale, une analyse virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH. Au final, l'une des 13 nouvelles infections, chez un participant ayant reçu des injections de cabotégravir au moment prévu s'est avérée être une infection prévalente.

#### *HPTN 084*

Dans l'analyse principale de l'étude HPTN 084, 4 nouvelles infections ont été rapportées dans le bras cabotégravir et 36 dans le bras TDF/FTC.

Dans le bras cabotégravir, 2 nouvelles infections sont survenues pendant l'administration des injections ; un participant avait reçu 3 injections de cabotégravir en retard et aucun des deux participants n'était observant avec la prise de cabotégravir par voie orale.

Deux nouvelles infections sont survenues après la dernière dose de cabotégravir par voie orale ; aucun des deux participants n'était observant avec la prise de cabotégravir par voie orale. La première visite avec résultat positif au VIH a eu lieu environ 11 semaines après le recrutement pour l'un des participants et 57 semaines après le recrutement pour l'autre participant.

Le génotypage du VIH a été réalisé lors de la première visite au cours de laquelle la charge virale du VIH était > 500 copies/mL (première visite virémique). Les résultats de génotypage du VIH étaient disponibles pour 3 des 4 participants du bras cabotégravir. Aucune mutation majeure de résistance aux INIs n'a été détectée.

Des résultats de génotypage du VIH étaient disponibles pour 33 nouvelles infections sur 36 dans le groupe TDF/FTC. Un participant présentait une mutation majeure de résistance aux INTIs (M184V) ; ce participant présentait également une résistance aux INNTIs associée à la mutation K103N. Neuf autres participants présentaient une résistance aux INNTIs (7 avaient la mutation K103N, seule ou avec la mutation E138A ou P225H ; 1 avait la mutation K101E seule ; 1 avait la mutation E138K seule).

Après l'analyse principale, une analyse virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH-1. Au final, l'une des 4 nouvelles infections par le VIH-1 chez des participants ayant reçu du cabotégravir s'est avérée être une infection prévalente.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du cabotégravir dans la PrEP a été évaluée lors de deux études contrôlées, randomisées

(1:1), en double aveugle, multicentriques et à deux bras. L'efficacité du cabotégravir a été comparée à celle du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) administré quotidiennement par voie orale.

Les participants randomisés pour recevoir du cabotégravir ont commencé par une période d'instauration par voie orale avec un comprimé de 30 mg de cabotégravir et un placebo par jour, pendant 5 semaines maximum, suivie d'une injection intramusculaire (IM) de cabotégravir (injection unique de 600 mg, aux mois 1 et 2, puis tous les 2 mois) et d'un comprimé de placebo par jour. Les participants randomisés pour recevoir du TDF/FTC ont commencé un traitement oral par TDF 300 mg/FTC 200 mg et un placebo pendant 5 semaines maximum, suivi de TDF 300 mg/FTC 200 mg par voie orale tous les jours et d'une injection (IM) de placebo (3 mL, émulsion injectable lipidique à 20% aux mois 1 et 2, puis tous les 2 mois).

### HPTN 083

Dans l'étude HPTN 083, une étude de non-infériorité, 4 566 hommes cisgenres et femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir du cabotégravir (n = 2 281) ou du TDF/FTC (n = 2 285) en aveugle jusqu'à la Semaine 153.

À l'inclusion, l'âge médian des participants était de 26 ans, 12% d'entre eux étaient des femmes transgenres, 72% n'étaient pas caucasiens, 67% étaient âgés de < 30 ans et < 1% avaient plus de 60 ans.

Le critère d'évaluation principal était le taux de nouvelles infections par le VIH parmi les participants randomisés dans le groupe cabotégravir oral et cabotégravir injectable en comparaison avec le groupe TDF/FTC oral (corrigé en fonction des arrêts prématurés). L'analyse principale a démontré la supériorité du cabotégravir par rapport au TDF/FTC, avec une réduction de 66% du risque de contracter une infection par le VIH et un rapport de risques (IC à 95%) de 0,34 (0,18 ; 0,62) ; une analyse supplémentaire a révélé que l'une des infections survenues dans le groupe cabotégravir était prévalente, ce qui a entraîné la réduction du risque d'infection à 69% par rapport au TDF/FTC (voir Tableau 5).

**Tableau 5 Critère d'évaluation principal de l'efficacité : comparaison des taux de nouvelles infections par le VIH pendant la phase randomisée de l'étude HPTN 083 (ITTm, analyse virologique rétrospective approfondie)**

	<b>Cabotégravir (N = 2 278)</b>	<b>TDF/FTC (N = 2 281)</b>	<b>Valeur-P de supériorité</b>
Personnes-années	3 211	3 193	
Incidence des infections par le VIH-1 (taux d'incidence par 100 personnes-années)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Rapport de risques (IC à 95%)	0,31 (0,16 ; 0,58)		p = 0,0003

<sup>1</sup> Après l'analyse principale, une analyse virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH. En conséquence, l'une des 13 nouvelles infections dans le groupe cabotégravir s'est avérée être une infection prévalente. Le rapport de risques de départ (IC à 95%) de l'analyse principale est de 0,34 (0,18 ; 0,62).

Les résultats de toutes les analyses en sous-groupes étaient cohérents avec l'effet protecteur global, avec un taux plus faible de nouvelles infections par le VIH-1 observé chez les participants randomisés dans le groupe cabotégravir par rapport aux participants randomisés dans le groupe TDF/FTC (voir Tableau 6).

**Tableau 6 Taux de nouvelles infections par le VIH-1 par sous-groupe dans l'étude HPTN 083 (ITTm, analyse virologique rétrospective approfondie)**

Sous-groupe	Cabotégravir - incidence pour 100 personnes-années	Cabotégravir - personnes-années	TDF/FTC - incidence pour 100 personnes-années	TDF/FTC - personnes-années	Rapport de risques (IC à 95%)
<b>Âge</b>					
< 30 ans	0,47	2 110	1,66	1987	0,29 (0,15 ; 0,59)
≥ 30 ans	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08 ; 1,84)
<b>Sexe</b>					
HSH	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16 ; 0,64)
FTG	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08 ; 1,56)
<b>Origine ethnique (États-Unis)</b>					
Noirs	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09 ; 0,76)
Non-Noirs	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00 ; 2,80)
<b>Région</b>					
États-Unis	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07 ; 0,60)
Amérique latine	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17 ; 1,35)
Asie	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08 ; 1,82)
Afrique	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06 ; 6,50)

HSH = hommes cisgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes

FTG = femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes

#### HPTN 084

Dans l'étude HPTN 084, une étude de supériorité, 3 224 femmes cisgenres ont été randomisées selon un rapport 1:1 pour recevoir du cabotégravir (n = 1 614) ou du TDF/FTC (n = 1 610) en aveugle jusqu'à la Semaine 153.

À l'inclusion, l'âge médian des participantes était de 25 ans, > 99% n'étaient pas caucasiennes, > 99% étaient des femmes cisgenres et 49% avaient < 25 ans, avec un âge maximum de 45 ans.

Le critère d'évaluation principal était le taux de nouvelles infections par le VIH parmi les participantes randomisées dans le groupe cabotégravir oral et cabotégravir injectable en comparaison avec le groupe TDF/FTC oral (corrigeé en fonction des arrêts prématurés). L'analyse principale a démontré la supériorité (p < 0,0001) du cabotégravir par rapport au TDF/FTC, avec une réduction de 88% du risque de contracter une infection par le VIH-1 et un rapport de risques (IC à 95%) de 0,12 (0,05 ; 0,31) ; une analyse supplémentaire a révélé que l'une des infections survenues dans le groupe cabotégravir était prévalente, ce qui a entraîné la réduction du risque d'infection par le VIH-1 à 90% par rapport au TDF/FTC (voir Tableau 7).

**Tableau 7 Critère d'évaluation principal de l'efficacité dans l'étude HPTN 084 : comparaison des taux de nouvelles infections par le VIH pendant la phase randomisée (ITTm, analyse virologique rétrospective approfondie)**

	Cabotégravir (N = 1 613)	TDF/FTC (N = 1 610)	Valeur-P de supériorité
Personnes-années	1 960	1 946	
Incidence des infections par le VIH-1 (taux d'incidence par 100 personnes-années)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Rapport de risques (IC à 95%)	0,10 (0,04 ; 0,27)		p < 0,0001

<sup>1</sup> Après l'analyse principale, une analyse virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH-1. En conséquence, l'une des 4 nouvelles infections par le VIH-1 chez des participantes ayant reçu du cabotégravir s'est avérée être une infection prévalente. Le rapport de risques de départ corrigé en fonction des arrêts prématurés (IC à 95%) de l'analyse principale est de 0,12 (0,05 ; 0,31).

Les résultats des analyses en sous-groupes planifiées à l'avance étaient cohérents avec l'effet protecteur global, avec un taux plus faible de nouvelles infections par le VIH-1 observé chez les participantes randomisées dans le groupe cabotégravir par rapport aux participantes randomisées dans le groupe TDF/FTC (voir Tableau 8).

**Tableau 8 Taux de nouvelles infections par le VIH-1 par sous-groupe dans l'étude HPTN 084 (ITTm, analyse virologique rétrospective approfondie)**

Sous-groupe	Cabotégravir - incidence pour 100 personnes-années	Cabotégravir - personnes-années	TDF/FTC - incidence pour 100 personnes-années	TDF/FTC - personnes-années	Rapport de risques (IC à 95%)
<b>Âge</b>					
< 25 ans	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03 ; 0,46)
≥ 25 ans	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02 ; 0,49)
<b>IMC</b>					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04 ; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00 ; 0,93)

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec les injections d'Apretude chez les enfants âgés de moins de 12 ans, dans la prévention de l'infection par le VIH-1.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du cabotégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité pharmacocinétique du cabotégravir est modérée à élevée. Chez les sujets infectés par le VIH participant aux études de Phase III, le coefficient de variabilité inter-individuelle CVb% pour la C<sub>tau</sub> se situait entre 39 et 48%. Une plus grande variabilité inter-individuelle allant de 65% à 76% a été observée avec l'administration d'une dose unique de cabotégravir injectable à action prolongée.

**Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour, et aux injections intramusculaires d'initiation et d'entretien tous les 2 mois chez les adultes**

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5 <sup>ème</sup> ; 95 <sup>ème</sup> percentile) <sup>1</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>tau</sub> (µg/mL)
Instauration par voie orale <sup>3</sup> (Facultative)	30 mg une fois par jour	145 (93,5 ; 224)	8,0 (5,3 ; 11,9)	4,6 (2,8 ; 7,5)
Injection d'initiation <sup>4</sup>	Dose initiale de 600 mg par voie IM	1 591 (714 ; 3 245)	8,0 (5,3 ; 11,9)	1,5 (0,65 ; 2,9)

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5 <sup>ème</sup> ; 95 <sup>ème</sup> percentile) <sup>1</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>tau</sub> (µg/mL)
Injection tous les 2 mois <sup>5</sup>	600 mg par voie IM tous les 2 mois	3 764 (2 431 ; 5 857)	4,0 (2,3 ; 6,8)	1,6 (0,8 ; 3,0)

<sup>1</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PK) étaient basées sur des estimations post-hoc individuelles à partir de modèles pharmacocinétiques de population pour les sujets des études de Phase III.

<sup>2</sup> tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 mois pour l'injection d'initiation et 2 mois pour les injections IM tous les 2 mois de suspension injectable à libération prolongée.

<sup>3</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration par voie orale représentent l'état d'équilibre.

<sup>4</sup> Les valeurs de la C<sub>max</sub> de l'injection d'initiation reflètent principalement l'administration orale car l'injection d'initiation a été administrée le même jour que la dernière dose par voie orale ; cependant, les valeurs de l'ASC<sub>(0-tau)</sub> et de la C<sub>tau</sub> reflètent l'injection d'initiation. Lors d'une administration sans instauration par voie orale à des patients infectés par le VIH (n = 110), la C<sub>max</sub> de la moyenne géométrique (5<sup>ème</sup>, 95<sup>ème</sup> percentile) observée pour le cabotégavir (1 semaine après l'injection d'initiation) était de 1,89 µg/mL (0,438 ; 5,69) et la C<sub>tau</sub> était de 1,43 µg/mL (0,403 ; 3,90).

<sup>5</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques représentent l'état d'équilibre.

### Absorption

La pharmacocinétique du cabotégavir injectable est limitée par son absorption car le cabotégavir est lentement absorbé du muscle fessier jusqu'à la circulation systémique, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques constantes. Après l'administration d'une dose unique de 600 mg par voie intramusculaire, les concentrations plasmatiques de cabotégavir sont détectables le premier jour avec des concentrations médianes de cabotégavir de 0,290 µg/mL 4 heures après la dose, ce qui est supérieur à la CI90-AP *in vitro* de 0,166 µg/mL et la concentration plasmatique maximale est atteinte avec un T<sub>max</sub> médian de 7 jours. Les concentrations cibles sont obtenues après l'injection intramusculaire (IM) d'initiation (voir Tableau 9). Le cabotégavir a été détecté dans le plasma jusqu'à 52 semaines ou plus après l'administration d'une seule injection.

### Distribution

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

Le cabotégavir est détecté dans les voies génitales féminines et masculines après une injection IM unique de 600 mg, comme observé lors d'une étude chez des participants sains (n = 15). Les concentrations médianes de cabotégavir au Jour 3 (premier échantillon pharmacocinétique de tissu) étaient de 0,49 µg/mL dans le tissu cervical, 0,29 µg/mL dans le liquide cervicovaginal, 0,37 µg/mL dans le tissu vaginal, 0,32 µg/mL dans le tissu rectal et 0,69 µg/mL dans le liquide rectal, ces valeurs étant supérieures à la CI90-AP *in vitro*.

*In vitro*, le cabotégavir 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 cabotégavir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Le cabotégavir est le composé circulant prédominant dans le plasma : il représente >90% du radiocarbone plasmatique total. Après son administration orale chez l'homme, le cabotégavir est principalement éliminé par voie métabolique ; son élimination rénale sous forme inchangée est faible

(<1% de la dose). Quarante-sept pourcents 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 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 toxines (MATE) 1, MATE 2-K, protéine de résistance multimédicamenteuse (MRP) 2 ou MRP4.

### Élimination

Selon les estimations, la demi-vie terminale apparente moyenne du cabotégravir, qui est limitée par sa vitesse d'absorption, varierait entre 5,6 et 11,5 semaines après l'administration d'une injection IM unique. La demi-vie apparente du cabotégravir injectable significativement plus longue que celle de la forme orale témoigne de la vitesse d'élimination à partir du site d'injection vers la circulation systémique. La clairance apparente (CL/F) était de 0,151 L/h.

### Linéarité/non-linéarité

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 IM unique et d'injections intramusculaires répétées de doses comprises entre 100 et 800 mg.

### Polymorphismes

Selon une méta-analyse de données recueillies dans les essais cliniques auprès de participants sains et de participants infectés par le VIH, l'ASC, la  $C_{max}$  et la  $C_{tau}$  du cabotégravir à l'état d'équilibre ont été multipliées en moyenne par un facteur de 1,2 après l'administration du cabotégravir injectable à action prolongée chez des participants infectés par le VIH porteurs de génotypes de l'UGT1A1 associés à un métabolisme lent du cabotégravir, par rapport aux participants 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 présentant des polymorphismes 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. En outre, aucune différence cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques de cabotégravir n'a été observée dans l'étude HPTN 083 en fonction du sexe, y compris chez les hommes cisgenres et les femmes transgenres avec ou sans administration d'hormones du sexe opposé. 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.

#### Adolescents

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune différence cliniquement pertinente concernant l'exposition entre les participants adolescents et les participants adultes infectés et non infectés par le VIH-1 dans le programme de développement du cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les adolescents pesant  $\geq 35$  kg.

**Tableau 10 Propriétés pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour, et aux injections intramusculaires d'initiation et d'entretien tous les 2 mois, chez des participants adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans ( $\geq 35$  kg)**

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5 <sup>ème</sup> ; 95 <sup>ème</sup> percentile) <sup>1</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg•h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>tau</sub> (µg/mL)
Instauration par voie orale <sup>3</sup> (Facultative)	30 mg une fois par jour	203 (136 ; 320)	11 (7,4 ; 16,6)	6,4 (4,2 ; 10,5)
Injection d'initiation <sup>4</sup>	Dose initiale de 600 mg par voie IM	2085 (1056 ; 4259)	11 (7,4 ; 16,6)	1,9 (0,80 ; 3,7)
Injection tous les 2 mois <sup>5</sup>	600 mg par voie IM tous les 2 mois	5184 (3511 ; 7677)	5,1 (3,1 ; 8,2)	2,5 (1,3 ; 4,2)

<sup>1</sup> 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 (n=62) pesant entre 39,9 et 167 kg.

<sup>2</sup> tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 mois pour l'injection d'initiation et 2 mois pour les injections IM tous les 2 mois de suspension injectable à libération prolongée.

<sup>3</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration par voie orale représentent l'état d'équilibre.

<sup>4</sup> Les valeurs de la C<sub>max</sub> de l'injection d'initiation reflètent principalement l'administration orale car l'injection d'initiation a été administrée le même jour que la dernière dose par voie orale ; cependant, les valeurs de l'ASC<sub>(0-tau)</sub> et de la C<sub>tau</sub> reflètent l'injection d'initiation.

<sup>5</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques représentent l'état d'équilibre.

#### Enfants

La pharmacocinétique et les recommandations posologiques du cabotégravir chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies.

#### Sujets âgés

Les analyses pharmacocinétiques de population du cabotégravir 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  $\geq 15$  à  $< 30$  mL/min et non dialysés) et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (non dialysés). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les sujets 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 sujets 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.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Carcinogénicité et mutagénicité

Le cabotégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène lors de tests *in vitro* effectués sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez les rongeurs. Le cabotégravir n'a pas eu d'effet cancérigène lors 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 chez l'humain (DMRH) de 30 mg/jour par voie orale).

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal, aucun effet adverse 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 DMRH par voie orale) ou à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (> 30 fois l'exposition humaine à la DMRH par voie orale). Chez le rat, des anomalies de la croissance fœtale (diminution du poids corporel) ont été observées à une dose orale 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, ainsi qu'à une augmentation de la mortalité à la naissance et de la mortalité néonatale à une dose orale de 1 000 mg/kg/jour (> 30 fois l'exposition humaine à la DMRH par voie orale). À la dose plus faible de 5 mg/kg/jour (environ 10 fois l'exposition humaine à la DMRH par voie orale), 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 avec des doses élevées de cabotégravir a été évalué dans des études de toxicité avec 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 les rats ou les 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 (orale) 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 observé (à des expositions > 49 fois l'exposition humaine à la DMRH de 600 mg par voie IM).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)  
Polysorbate 20 (E432)  
Macrogol (E1521)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

3 ans

#### Durée de conservation de la suspension dans la seringue

La stabilité physicochimique dans les conditions d'emploi a été démontrée pendant 2 heures à 25°C. Une fois la suspension prélevée dans la seringue, l'injection doit être utilisée dès que possible, mais elle peut être conservée pendant une durée maximale de 2 heures. Si plus de 2 heures se sont écoulées, le médicament, la seringue et l'aiguille doivent être jetés. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

#### Flacon non ouvert

Ne pas congeler.

#### Suspension dans la seringue

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C (voir rubrique 6.3).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration**

Flacon de 3 mL en verre brun de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc de bromobutyl et d'un opercule en aluminium gris avec un capuchon amovible en plastique orange.

Boîtes de 1 flacon ou 25 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

Tenir le flacon fermement et l'agiter vigoureusement pendant 10 secondes. Retourner le flacon et vérifier la remise en suspension. Elle doit avoir un aspect homogène. Si la suspension n'est pas homogène, agiter à nouveau le flacon. Il est normal de voir de petites bulles d'air.

Les instructions complètes concernant l'utilisation et la manipulation d'Apredude injectable sont fournies dans la notice (voir « Instructions d'utilisation »).

#### **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/1/23/1760/002  
EU/1/23/1760/003

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

Date de première autorisation : 15 Septembre 2023

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

▼ 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

Apretude 30 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du cabotégavir sodique équivalent à 30 mg de cabotégavir.

### 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

Apretude, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition à court terme (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4). Les comprimés d'Apretude peuvent être utilisés pour :

- le traitement d'instauration par voie orale afin d'évaluer la tolérance d'Apretude avant l'administration de cabotégavir injectable à action prolongée.
- la PrEP par voie orale chez les personnes qui n'auront pas reçu l'administration prévue de cabotégavir injectable.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Apretude doit être prescrit par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la PrEP au VIH.

Les sujets doivent effectuer un test de dépistage du VIH-1 avant l'instauration du cabotégavir (voir rubrique 4.3). Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'administration orale. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Avant le début du traitement par Apretude, les sujets qui acceptent le schéma posologique requis doivent être soigneusement sélectionnés et ils doivent être informés de l'importance de l'adhérence

aux visites d'administration programmées afin de réduire le risque de contracter l'infection par le VIH-1.

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

### Posologie

#### *Instauration par voie orale*

Lors d'une instauration par voie orale, les comprimés de cabotégravir doivent être pris pendant environ un mois (au moins 28 jours) afin d'évaluer la tolérance au cabotégravir (voir rubrique 4.4). Un comprimé de 30 mg d'Apretude doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture.

**Tableau 1 Schéma posologique recommandé**

	<b>Instauration par voie orale</b>
<b>Médicament</b>	<b>Pendant le mois 1</b>
Apretude	30 mg une fois par jour

#### *Administration orale en cas d'oubli des injections de cabotégravir.*

Si un décalage de plus de 7 jours par rapport à une visite programmée pour une injection ne peut être évité, Apretude 30 mg comprimés pourra être pris une fois par jour, en remplacement d'une visite programmée pour une injection. La première dose de cabotégravir oral (ou d'un autre traitement oral pour la PrEP) doit être prise deux mois (+/- 7 jours) après la dernière injection de cabotégravir. Lorsque la PrEP orale dure plus de deux mois, il est recommandé d'instaurer un schéma de PrEP autre que le cabotégravir oral.

L'administration par injection doit être reprise le dernier jour du traitement par cabotégravir oral ou dans les 3 jours qui suivent (voir le RCP d'Apretude injectable).

#### *Omission de doses*

Si le sujet oublie de prendre une dose d'Apretude comprimés, le sujet 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 sujet ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement reprendre le schéma posologique habituel.

#### *Vomissement*

Si un sujet vomit dans les 4 heures suivant la prise d'Apretude comprimés, il doit prendre un autre comprimé d'Apretude. Si un sujet vomit plus de 4 heures après avoir pris Apretude comprimés, le sujet n'a pas besoin de prendre un autre comprimé jusqu'à la prochaine dose prévue.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

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

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C [voir rubrique 5.2]).

En cas d'administration chez un sujet atteint d'une insuffisance hépatique sévère, le cabotégravir doit être utilisé avec précaution.

### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 60$  à  $< 90$  mL/min), modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  à  $< 60$  mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine  $\geq 15$  à  $< 30$  mL/min et non dialysés [voir rubrique 5.2]). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les sujets 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 sujet sous hémodialyse, le cabotégravir doit être utilisé avec précaution.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du cabotégravir chez les enfants et les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie orale.

## **4.3 Contre-indications**

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

Sujets séropositifs au VIH-1 ou de statut sérologique VIH-1 inconnu (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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**

### Stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1

Apretude peut ne pas être toujours efficace pour prévenir l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 5.1). Les concentrations de cabotégravir associées à une activité antivirale significative ( $> 4$  fois la Concentration Inhibitrice Ajustée aux Protéines, CI90-AP, voir rubrique 5.2) sont atteintes et maintenues dans les heures qui suivent l'initiation du traitement d'instauration par voie orale. Le délai exact entre l'instauration d'Apretude dans le cadre d'une PrEP au VIH-1 et la protection maximale contre l'infection par le VIH-1 n'est pas connu.

Apretude doit être utilisé pour la PrEP dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du VIH-1 (par exemple : connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH-1, dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles, usage de préservatifs).

Apretude doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont la séronégativité au VIH a été confirmée (voir rubrique 4.3). La séronégativité au VIH de ces sujets doit être reconfirmée à intervalles réguliers. Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'administration orale. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales pendant la prise d'Apretude.

En cas de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë et si l'on suspecte des expositions récentes ( $< 1$  mois) au VIH-1, le statut sérologique vis-à-vis du VIH-1 doit être reconfirmé.

### Risque potentiel de résistance

Il existe un risque potentiel de développer une résistance au cabotégravir si un sujet contracte le VIH-1 soit avant ou pendant la prise soit après l'arrêt du cabotégravir. Pour limiter ce risque, il est essentiel de confirmer le statut séronégatif pour le VIH-1 à intervalles réguliers. Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'administration orale. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Les sujets pour lesquels une infection par le VIH-1 a été diagnostiquée doivent commencer immédiatement un traitement antirétroviral (TAR).

Apretude ne constitue pas à lui seul un schéma complet pour le traitement du VIH-1 ; des mutations de résistance au VIH-1 sont apparues chez certains sujets dont l'infection par le VIH-1 n'avait pas été détectée et qui prenaient uniquement Apretude.

D'autres formes de PrEP doivent être envisagées après l'arrêt du cabotégravir chez les sujets restant exposés à un risque d'acquisition du VIH et elles doivent être instaurées dans les 2 mois suivant la dernière injection de cabotégravir.

### Importance de l'observance

Il doit être expliqué régulièrement aux sujets de respecter strictement le schéma posologique recommandé pour l'instauration par voie orale afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance.

### 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 une administration de 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 une autre forme de PrEP doit être envisagée (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 un rash, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique. Apretude et les autres médicaments suspectés doivent être arrêtés immédiatement, dès l'apparition de signes ou symptômes d'hypersensibilité (incluant, sans s'y limiter, un rash sévère ou un rash accompagné de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie ou angio-œdème). L'état clinique, y compris les transaminases, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré (voir rubriques 4.2 et 4.8).

### Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité a été rapportée chez un nombre limité de sujets recevant du cabotégravir avec ou sans maladie hépatique préexistante connue (voir rubrique 4.8). L'instauration du cabotégravir par voie orale a été effectuée dans les études cliniques afin d'aider à identifier les sujets susceptibles de présenter un risque d'hépatotoxicité.

Une surveillance clinique et biologique sont recommandées ; la prise d'Apretude comprimés doit être arrêtée si une hépatotoxicité est confirmée et les sujets doivent être pris en charge selon l'indication clinique.

### Adolescents

Des idées suicidaires et des tentatives de suicide ont été rapportées avec le cabotégravir, en particulier chez les sujets ayant une maladie psychiatrique préexistante (voir rubrique 4.8). Bien que les études cliniques n'aient pas montré d'augmentation de l'incidence des maladies psychiatriques chez les adolescents par rapport aux sujets adultes, compte tenu de la vulnérabilité de cette population, les adolescents doivent être conseillés avant la prescription ainsi que régulièrement pendant le traitement par Apretude, et pris en charge selon l'indication clinique.

### Interactions avec d'autres médicaments

La prescription d'Apretude 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 et 4 heures après la prise d'Apretude comprimés (voir rubrique 4.5).

### Excipients

Les sujets 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.

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

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

### 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  $C_{max}$  et la  $C_{tau}$  du cabotégravir oral ont été majorées jusqu'à 1,5 fois (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation posologique d'Apretude n'est recommandée en présence d'inhibiteurs de l'UGT1A1.

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, un 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 ( $CI_{50} = 0,81 \mu M$ ) et OAT3 ( $CI_{50} = 0,41 \mu M$ ). Le cabotégravir peut augmenter l'ASC des substrats de l'OAT1/3 jusqu'à environ 80% ; la prudence est donc recommandée lors de l'administration concomitante avec des médicaments substrats de l'OAT1/3 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<sub>max</sub> » signifie la concentration maximale observée, « C<sub>τ</sub> » signifie la concentration au terme d'un intervalle entre deux doses).

**Tableau 2 Interactions médicamenteuses**

<b>Médicaments par classe thérapeutique</b>	<b>Interaction</b> Variation de la moyenne géométrique (%)	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<i>Médicaments antiviraux contre le VIH-1</i>		
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↑ 4% C <sub>τ</sub> ↔ 0%	L'étravirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique d'Apretude comprimés n'est nécessaire.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Rilpivirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 14%  Rilpivirine ↔ ASC ↓ 1% C <sub>max</sub> ↓ 4% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	La rilpivirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir ou vice versa. Aucune adaptation posologique d'Apretude ou de rilpivirine n'est nécessaire en cas de co-administration.
<i>Anticonvulsivants</i>		
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).
<i>Antiacides</i>		
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 d'Apretude par voie orale (voir rubrique 4.4).
<i>Antimycobactériens</i>		
Rifampicine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 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 d'Apretude

<b>Médicaments par classe thérapeutique</b>	<b>Interaction</b> Variation de la moyenne géométrique (%)	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
		avec la rifampicine n'ont pas été établies et l'administration concomitante d'Apretude avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Cabotégravir ↓	La rifapentine est susceptible de diminuer de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir ; l'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 21 % C <sub>max</sub> ↓ 17 % C <sub>τ</sub> ↓ 26 %	La rifabutine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et Lévonorgestrel (LNG)	EE ↔ ASC ↑ 2% C <sub>max</sub> ↓ 8% C <sub>τ</sub> ↔ 0%  LNG ↔ ASC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 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 Apretude comprimés.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

Si une femme envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à l'instauration/la poursuite de la PrEP avec Apretude doivent être discutés.

##### Grossesse

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

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

##### Allaitement

Selon les données obtenues chez l'animal, le cabotégravir devrait être excrété dans le lait maternel bien que cela n'ait pas été confirmé chez l'humain.

Il est recommandé aux femmes d'allaiter seulement si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le nourrisson.

### 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 sujets doivent être informés que des sensations vertigineuses, une somnolence et une fatigue ont été rapportées au cours du traitement par Apretude comprimés. L'état clinique du sujet et le profil des effets indésirables d'Apretude comprimés doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du sujet à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude HPTN 083 étaient les suivants : céphalées (17%) et diarrhées (14%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude HPTN 084 étaient les suivants : céphalées (23%) et augmentation des transaminases (19%).

Les SCAR : SSJ et NET, ont été rapportées en association avec une administration de cabotégravir (voir rubrique 4.4).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables associés au cabotégravir ont été identifiés à partir des études cliniques de Phase III, HPTN 083 et HPTN 084, et des données après la mise sur le marché. Dans le cadre de l'étude HPTN 083, la durée médiane d'administration du médicament de l'étude en aveugle était de 65 semaines et 2 jours (1 jour à 156 semaines et 1 jour), avec une exposition totale au cabotégravir de 3 231 personnes-années. Dans le cadre de l'étude HPTN 084, la durée médiane d'administration du médicament de l'étude en aveugle était de 64 semaines et 1 jour (1 jour à 153 semaines et 1 jour), avec une exposition totale au cabotégravir de 2 009 personnes-années.

Les effets indésirables identifiés pour le cabotégravir chez les adultes et les adolescents sont listés dans le Tableau 3 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 3 Tableau récapitulatif des effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux Insomnie Dépression Anxiété

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Tentative de suicide ; Idées suicidaires (en particulier chez les sujets ayant une maladie psychiatrique préexistante)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées
	Fréquent	Nausées Douleur abdominale <sup>1</sup> Flatulence Vomissements
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash <sup>2</sup>
	Peu fréquent	Urticaire* Angio-œdème*
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre <sup>3</sup>
	Fréquent	Fatigue Malaise
Investigations	Très fréquent	Augmentation des transaminases
	Peu fréquent	Augmentation du poids Augmentation de la bilirubine sanguine

<sup>1</sup> La douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : douleur abdominale haute et douleur abdominale.

<sup>2</sup> Le rash inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.

<sup>3</sup> La fièvre inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : fièvre et sensation de chaud.

\*Voir rubrique 4.4.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Augmentation du poids corporel*

Aux semaines 41 et 97 dans l'étude HPTN 083, les participants ayant reçu du cabotégravir ont présenté une prise de poids médiane de 1,2 kg (écart interquartile [IQR] -1,0 ; 3,5; n=1 623) et 2,1 kg (IQR ; -0,9 ; 5,9 n=601) par rapport à l'inclusion, respectivement ; ceux du groupe fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) ont présenté une prise de poids médiane de 0,0 kg (IQR -2,1 ; 2,4 ; n=1 611) et 1,0 kg (IQR ; -1,9 ; 4,0 n=598) par rapport à l'inclusion, respectivement.

Aux semaines 41 et 97 dans l'étude HPTN 084, les participants ayant reçu du cabotégravir ont présenté une prise de poids médiane de 2,0 kg ([IQR] 0,0 ; 5,0; n=1 151) et 4,0 kg (IQR; 0,0 ; 8,0 ; n=216) par rapport à l'inclusion, respectivement ; ceux du groupe fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) ont présenté une prise de poids médiane de 1,0 kg (IQR -1,0 ; 4,0 ; n=1 131) et 3,0 kg (IQR ; -1,0 ; 6,0 n=218) par rapport à l'inclusion, respectivement.

##### *Modifications des tests biologiques*

Dans les études HPTN 083 et HPTN 084, une proportion similaire de participants dans les groupes cabotégravir et TDF/FTC ont présenté une élévation des transaminases (ALAT/ASAT) et les augmentations maximales après inclusion étaient essentiellement de Grades 1 et 2. Dans l'étude HPTN 083, le nombre de participants dans les groupes cabotégravir vs TDF/FTC ayant présenté des taux

d'ALAT maximum de Grade 3 ou 4 après inclusion était de 40 (2%) vs 44 (2%), tandis qu'il était de 68 (3%) vs 79 (3%), respectivement, pour les taux d'ASAT de Grade 3 ou 4. Dans l'étude HPTN 084, le nombre de participants dans les groupes cabotégravir vs TDF/FTC ayant présenté des taux d'ALAT maximum de Grade 3 ou 4 après inclusion était de 12 (< 1%) vs 18 (1%) tandis qu'il était de 15 (< 1%) vs 14 (< 1%) respectivement, pour les taux d'ASAT de Grade 3 et 4.

Quelques participants des groupes cabotégravir et TDF/FTC ont présenté des effets indésirables consistant en une augmentation des ASAT ou ALAT ayant entraîné un arrêt du médicament de l'étude. Dans l'étude HPTN 083, le nombre de participants dans les groupes cabotégravir vs TDF/FTC ayant arrêté le traitement en raison d'une augmentation des ALAT était de : 29 (1%) vs 31 (1%) et il était de 7 (< 1%) vs 8 (< 1%), respectivement en raison d'une augmentation des ASAT. Dans l'étude HPTN 084, le nombre de participants dans les groupes cabotégravir vs TDF/FTC ayant arrêté le traitement en raison d'une augmentation des ALAT était de 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) et il n'y a pas eu d'arrêt de traitement en raison d'une augmentation des ASAT.

### Adolescents

D'après les données issues de deux essais cliniques (HPTN 083-01 et HPTN 084-01) multicentriques menés en ouvert auprès de 64 adolescents à risque non infectés par le VIH (pesant  $\geq 35$  kg au moment de l'inclusion) ayant reçu du cabotégravir, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents par rapport au profil de sécurité établi chez les adultes ayant reçu du cabotégravir en PrEP au VIH-1 dans les études HPTN 083 et HPTN 084.

D'après les données issues de l'analyse à la Semaine 16 de l'étude MOCHA menée chez des adolescents infectés par le VIH (âgés d'au moins 12 ans et pesant  $\geq 35$  kg) recevant un traitement de fond par association d'antirétroviraux, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents lors de l'ajout du cabotégravir par voie orale suivi du cabotégravir injectable (n = 29) en comparaison avec le profil de sécurité établi avec le cabotégravir chez les adultes (voir rubrique 5.1).

### 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 – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage d'Apretude. En cas de surdosage, le sujet 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, inhibiteur 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 en culture cellulaire*

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<sub>50</sub>) de 0,22 nM dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs), 0,74 nM dans les cellules 293T et 0,57 nM dans les cellules MT-4. Le cabotégravir a montré une activité antivirale en culture cellulaire 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<sub>50</sub> allant de 0,02 nM à 1,06 nM dans le cas du VIH-1. Les valeurs de CE<sub>50</sub> du cabotégravir pour trois isolats cliniques du VIH-2 allaient de 0,10 nM à 0,14 nM.

### *Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux*

Aucun médicament à l'activité anti-VIH intrinsèque 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 à partir du VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes : aucun virus ayant multiplié la CE<sub>50</sub> du cabotégravir par plus de 10 fois n'a été constaté après le passage de la souche IIB dans des milieux de culture durant 112 jours. Les mutations suivantes de l'intégrase (IN) sont apparues après le passage du 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 après le passage de la souche NL-432 du VIH-1 de type sauvage en présence de 6,4 nM de cabotégravir jusqu'au Jour 56.

Parmi les différents mutants, l'indice de résistance 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 de la sensibilité et les mutations E138K/Q148K une diminution d'un facteur 81 de la sensibilité au cabotégravir. 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*

#### *HPTN 083*

Dans l'analyse principale de l'étude HPTN 083, 13 nouvelles infections ont été rapportées dans le bras cabotégravir et 39 dans le bras fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC). Dans le bras cabotégravir, 5 nouvelles infections sont survenues pendant l'administration des injections de cabotégravir en PrEP, dont 4 chez des participants ayant reçu des injections au moment prévu et 1 chez un participant ayant reçu une injection en dehors du calendrier prévu. Cinq nouvelles infections sont survenues  $\geq$  6 mois après la dernière dose de cabotégravir en PrEP. Trois nouvelles infections sont survenues pendant la période d'instauration par voie orale.

Le phénotypage et le génotypage du VIH ont été réalisés lors de la première visite, au cours de laquelle la charge virale du VIH était  $>$  500 copies/mL. Sur les 13 nouvelles infections dans le bras cabotégravir, 4 participants présentaient des mutations de résistance aux INIs. Dans le bras TDF/FTC, les 4 participants présentant une résistance aux INTIs (dont 3 présentant une résistance multi-classe) incluaient 3 participants avec une mutation M184V/I et un avec une mutation K65R.

Aucun des 5 participants infectés après une interruption prolongée de l'administration de cabotégravir ne présentait de mutations de résistance aux INIs. Ni le génotype ni le phénotype n'ont pu être générés pour l'un des 5 participants, dont l'ARN du VIH-1 n'était que de 770 copies/mL. Le phénotype de l'intégrase n'a pas pu être généré pour l'un des 4 participants restants. Les 3 autres participants sont restés sensibles à tous les INIs.

Trois participants ont été infectés pendant la phase d'instauration par voie orale, avant de recevoir les injections de cabotégravir. Un participant dont les concentrations plasmatiques de cabotégravir étaient indétectables ne présentait pas de mutations de résistance aux INIs et était sensible à tous les INIs. Deux participants dont les concentrations plasmatiques de cabotégravir étaient détectables présentaient des mutations de résistance aux INIs. Le premier participant présentait les mutations de résistance aux INIs suivantes : E138E/K, G140G/S, Q148R et E157Q. Le phénotype de l'intégrase n'a pas pu être généré. Le deuxième participant présentait les mutations de résistance aux INIs suivantes : E138A et Q148R. Ce virus était résistant au cabotégravir (FC = 5,92), mais sensible au dolutégravir (FC = 1,69).

Cinq participants ont contracté le VIH-1, malgré des injections de cabotégravir reçues au moment prévu chez 4 participants et une injection en dehors du calendrier prévu chez un participant. Deux participants présentaient des charges virales trop basses pour être analysées. Le troisième participant ne présentait pas de mutations de résistance aux INIs lors de la première visite virémique (Semaine 17), mais avait une mutation R263K 112 et 117 jours plus tard. Bien que le phénotype n'ait pas pu être déterminé 112 jours plus tard, celui du jour 117 a montré que ce virus était sensible à la fois au cabotégravir (FC = 2,32) et au dolutégravir (FC = 2,29). Le quatrième participant présentait les mutations de résistance aux INIs suivantes : G140A et Q148R. Le phénotype a montré une résistance au cabotégravir (FC = 13), mais une sensibilité au dolutégravir (FC = 2,09). Le cinquième participant ne présentait aucune mutation de résistance aux INIs.

Outre les 13 nouvelles infections, un autre participant était infecté par le VIH-1 au recrutement et ne présentait aucune mutation de résistance aux INIs à ce moment-là. Toutefois, 60 jours plus tard, les mutations de résistance aux INIs E138K et Q148K ont été détectées. Le phénotype n'a pas pu être généré.

Après l'analyse principale, une analyse virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH. Au final, l'une des 13 nouvelles infections, chez un participant ayant reçu des injections de cabotégravir au moment prévu s'est avérée être une infection prévalente.

#### *HPTN 084*

Dans l'analyse principale de l'étude HPTN 084, 4 nouvelles infections ont été rapportées dans le bras cabotégravir et 36 dans le bras TDF/FTC.

Dans le bras cabotégravir, 2 nouvelles infections sont survenues pendant l'administration des injections ; un participant avait reçu 3 injections de cabotégravir en retard et aucun des deux participants n'était observant avec la prise de cabotégravir par voie orale.

Deux nouvelles infections sont survenues après la dernière dose de cabotégravir par voie orale ; aucun des deux participants n'était observant avec la prise de cabotégravir par voie orale. La première visite avec résultat positif au VIH a eu lieu environ 11 semaines après le recrutement pour l'un des participants et 57 semaines après le recrutement pour l'autre participant.

Le génotypage du VIH a été réalisé lors de la première visite au cours de laquelle la charge virale du VIH était > 500 copies/mL (première visite virémique). Les résultats de génotypage du VIH étaient disponibles pour 3 des 4 participants du bras cabotégravir. Aucune mutation majeure de résistance aux INIs n'a été détectée.

Des résultats de génotypage du VIH étaient disponibles pour 33 nouvelles infections sur 36 dans le groupe TDF/FTC. Un participant présentait une mutation majeure de résistance aux INTIs (M184V) ; ce participant présentait également une résistance aux INNTIs associée à la mutation K103N. Neuf

autres participants présentaient une résistance aux INNTIs (7 avaient la mutation K103N, seule ou avec la mutation E138A ou P225H ; 1 avait la mutation K101E seule ; 1 avait la mutation E138K seule).

Après l'analyse principale, une analyse virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH-1. Au final, l'une des 4 nouvelles infections par le VIH-1 chez des participants ayant reçu du cabotégravir s'est avérée être une infection prévalente.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du cabotégravir dans la PrEP a été évaluée lors de deux études contrôlées, randomisées (1:1), en double aveugle, multicentriques et à deux bras. L'efficacité du cabotégravir a été comparée à celle du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) administré quotidiennement par voie orale.

Les participants randomisés pour recevoir du cabotégravir ont commencé par une période d'instauration par voie orale avec un comprimé de 30 mg de cabotégravir et un placebo par jour, pendant 5 semaines maximum, suivie d'une injection intramusculaire (IM) de cabotégravir (injection unique de 600 mg, aux mois 1 et 2, puis tous les 2 mois) et d'un comprimé de placebo par jour. Les participants randomisés pour recevoir du TDF/FTC ont commencé un traitement oral par TDF 300 mg/FTC 200 mg et un placebo pendant 5 semaines maximum, suivi de TDF 300 mg/FTC 200 mg par voie orale tous les jours et d'une injection (IM) de placebo (3 mL, émulsion injectable lipidique à 20% aux mois 1 et 2, puis tous les 2 mois).

#### *HPTN 083*

Dans l'étude HPTN 083, une étude de non-infériorité, 4 566 hommes cisgenres et femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir du cabotégravir (n = 2 281) ou du TDF/FTC (n = 2 285) en aveugle jusqu'à la Semaine 153.

À l'inclusion, l'âge médian des participants était de 26 ans, 12% d'entre eux étaient des femmes transgenres, 72% n'étaient pas caucasiens, 67% étaient âgés de < 30 ans et < 1% avaient plus de 60 ans.

Le critère d'évaluation principal était le taux de nouvelles infections par le VIH parmi les participants randomisés dans le groupe cabotégravir oral et cabotégravir injectable en comparaison avec le groupe TDF/FTC oral (corrigé en fonction des arrêts prématurés). L'analyse principale a démontré la supériorité du cabotégravir par rapport au TDF/FTC, avec une réduction de 66% du risque de contracter une infection par le VIH et un rapport de risques (IC à 95%) de 0,34 (0,18 ; 0,62) ; une analyse supplémentaire a révélé que l'une des infections survenues dans le groupe cabotégravir était prévalente, ce qui a entraîné la réduction du risque d'infection à 69% par rapport au TDF/FTC (voir Tableau 4).

**Tableau 4 Critère d'évaluation principal de l'efficacité : comparaison des taux de nouvelles infections par le VIH pendant la phase randomisée de l'étude HPTN 083 (ITTm, analyse virologique rétrospective approfondie)**

	<b>Cabotégravir (N = 2 278)</b>	<b>TDF/FTC (N = 2 281)</b>	<b>Valeur-P de supériorité</b>
Personnes-années	3 211	3 193	
Incidence des infections par le VIH-1 (taux d'incidence par 100 personnes-années)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Rapport de risques (IC à 95%)	0,31 (0,16 ; 0,58)		p = 0,0003

<sup>1</sup> Après l'analyse principale, une analyse virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH. En conséquence, l'une des 13 nouvelles infections dans le

groupe cabotégravir s'est avérée être une infection prévalente. Le rapport de risques de départ (IC à 95%) de l'analyse principale est de 0,34 (0,18 ; 0,62).

Les résultats de toutes les analyses en sous-groupes étaient cohérents avec l'effet protecteur global, avec un taux plus faible de nouvelles infections par le VIH-1 observé chez les participants randomisés dans le groupe cabotégravir par rapport aux participants randomisés dans le groupe TDF/FTC (voir Tableau 5).

**Tableau 5 Taux de nouvelles infections par le VIH-1 par sous-groupe dans l'étude HPTN 083 (ITTm, analyse virologique rétrospective approfondie)**

Sous-groupe	Cabotégravir - incidence pour 100 personnes-années	Cabotégravir - personnes-années	TDF/FTC - incidence pour 100 personnes-années	TDF/FTC - personnes-années	Rapport de risques (IC à 95 %)
<b>Âge</b>					
< 30 ans	0,47	2 110	1,66	1987	0,29 (0,15 ; 0,59)
≥ 30 ans	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08 ; 1,84)
<b>Sexe</b>					
HSH	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16 ; 0,64)
FTG	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08 ; 1,56)
<b>Origine ethnique (États-Unis)</b>					
Noirs	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09 ; 0,76)
Non-Noirs	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00 ; 2,80)
<b>Région</b>					
États-Unis	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07 ; 0,60)
Amérique latine	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17 ; 1,35)
Asie	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08 ; 1,82)
Afrique	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06 ; 6,50)

HSH = hommes cisgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes

FTG = femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes

#### *HPTN 084*

Dans l'étude HPTN 084, une étude de supériorité, 3 224 femmes cisgenres ont été randomisées selon un rapport 1:1 pour recevoir du cabotégravir (n = 1 614) ou du TDF/FTC (n = 1 610) en aveugle jusqu'à la Semaine 153.

À l'inclusion, l'âge médian des participantes était de 25 ans, > 99% n'étaient pas caucasiennes, > 99% étaient des femmes cisgenres et 49% avaient < 25 ans, avec un âge maximum de 45 ans.

Le critère d'évaluation principal était le taux de nouvelles infections par le VIH parmi les participantes randomisées dans le groupe cabotégravir oral et cabotégravir injectable en comparaison avec le groupe TDF/FTC oral (corrigé en fonction des arrêts prématurés). L'analyse principale a démontré la supériorité du cabotégravir par rapport au TDF/FTC, avec une réduction de 88% du risque de contracter une infection par le VIH-1 et un rapport de risques (IC à 95%) de 0,12 (0,05 ; 0,31) ; une analyse supplémentaire a révélé que l'une des infections survenues dans le groupe cabotégravir était prévalente, ce qui a entraîné la réduction du risque d'infection par le VIH-1 à 90% par rapport au TDF/FTC (voir Tableau 6).

**Tableau 6 Critère d'évaluation principal de l'efficacité dans l'étude HPTN 084 : comparaison des taux de nouvelles infections par le VIH pendant la phase randomisée (ITTm, analyse virologique rétrospective approfondie)**

	<b>Cabotégravir (N = 1 613)</b>	<b>TDF/FTC (N = 1 610)</b>	<b>Valeur-P de supériorité</b>
<b>Personnes-années</b>	1 960	1 946	
<b>Incidence des infections par le VIH-1 (taux d'incidence par 100 personnes-années)</b>	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
<b>Rapport de risques (IC à 95%)</b>	0,10 (0,04 ; 0,27)		<b>p &lt; 0,0001</b>

<sup>1</sup> Après l'analyse principale, une analyse virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH-1. En conséquence, l'une des 4 nouvelles infections par le VIH-1 chez des participantes ayant reçu du cabotégravir s'est avérée être une infection prévalente. Le rapport de risques de départ corrigé en fonction des arrêts prématurés (IC à 95%) de l'analyse principale est de 0,12 (0,05 ; 0,31).

Les résultats des analyses en sous-groupes planifiées à l'avance étaient cohérents avec l'effet protecteur global, avec un taux plus faible de nouvelles infections par le VIH-1 observé chez les participantes randomisées dans le groupe cabotégravir par rapport aux participantes randomisées dans le groupe TDF/FTC (voir Tableau 7).

**Tableau 7 Taux de nouvelles infections par le VIH-1 par sous-groupe dans l'étude HPTN 084 (ITTm, analyse virologique rétrospective approfondie)**

<b>Sous- groupe</b>	<b>Cabotégravir - incidence pour 100 personnes- années</b>	<b>Cabotégravir - personnes- années</b>	<b>TDF/FTC - incidence pour 100 personnes- années</b>	<b>TDF/FTC - personnes- années</b>	<b>Rapport de risques (IC à 95%)</b>
<b>Âge</b>					
< 25 ans	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03 ; 0,46)
≥ 25 ans	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02 ; 0,49)
<b>IMC</b>					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04 ; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00 ; 0,93)

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec les comprimés d'Apretude chez les enfants âgés de moins de 12 ans, dans la prévention de l'infection par le VIH-1.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du cabotégravir sont comparables entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH, les paramètres ADME observés étant identiques dans toutes les populations. 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<sub>max</sub> et la C<sub>tau</sub> se situait entre 26% et 34% dans les études chez les sujets sains. La variabilité intra-individuelle (CVw%) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

**Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégavir par voie orale une fois par jour chez les adultes**

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5 <sup>ème</sup> ; 95 <sup>ème</sup> percentile) <sup>1</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg•h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>tau</sub> (µg/mL)
Instauration par voie orale <sup>3</sup>	30 mg une fois par jour	145 (93,5 ; 224)	8,0 (5,3 ; 11,9)	4,6 (2,8 ; 7,5)

<sup>1</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PK) étaient basées sur des estimations post-hoc individuelles à partir de modèles pharmacocinétiques de population pour les sujets des études de Phase III.

<sup>2</sup> tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale.

<sup>3</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration par voie orale représentent l'état d'équilibre.

### Absorption

Le cabotégavir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T<sub>max</sub> médian à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimé. Lorsque le cabotégavir est administré une fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 7 jours.

Le cabotégavir peut être administré avec ou sans nourriture. La biodisponibilité du cabotégavir ne dépend pas du contenu du repas : les repas riches en matières grasses ont augmenté l'ASC<sub>(0-∞)</sub> du cabotégavir de 14% et augmenté la C<sub>max</sub> de 14% par rapport à la prise à jeun. Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives.

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

### Distribution

D'après les données *in vitro*, le cabotégavir se lie fortement (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines. Suite à l'administration orale de comprimés, le volume apparent de distribution moyen (V<sub>Z</sub>/F) dans le plasma était de 12,3 L. Chez l'homme, les volumes de distribution du compartiment central (V<sub>c</sub>/F) et du compartiment périphérique (V<sub>p</sub>/F) du cabotégavir 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 cabotégavir est distribuée dans le milieu extracellulaire.

Le cabotégavir détecté dans les voies génitales féminines et masculines après une injection IM unique de 600 mg, comme observé lors d'une étude chez des participants sains (n = 15). Les concentrations médianes de cabotégavir au Jour 3 (premier échantillon pharmacocinétique de tissu) étaient de 0,49 µg/mL dans le tissu cervical, 0,29 µg/mL dans le liquide cervicovaginal, 0,37 µg/mL dans le tissu vaginal, 0,32 µg/mL dans le tissu rectal et 0,69 µg/mL dans le liquide rectal, ces valeurs étant supérieures à la CI90-AP *in vitro*.

*In vitro*, le cabotégavir 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 cabotégavir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Le cabotégavir est le composé circulant prédominant dans le plasma : il représente >90% du radiocarbone plasmatique total. Après son administration orale chez l'homme, le cabotégavir est principalement éliminé par voie métabolique ; son élimination rénale sous forme inchangée est faible (<1% de la dose). Quarante-sept pourcents de la dose totale de cabotégavir 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 cabotégavir 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 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 toxines (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 dans les essais cliniques auprès de sujets sains et de sujets infectés par le VIH, l'ASC, la  $C_{max}$  et la  $C_{tau}$  du cabotégravir à l'état d'équilibre ont été multipliées en moyenne par un facteur de 1,3 à 1,5 chez les 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 présentant des polymorphismes 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.

#### *Adolescents*

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune différence cliniquement pertinente concernant l'exposition entre les participants adolescents et les participants adultes infectés et non infectés par le VIH-1 dans le programme de développement du cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les adolescents pesant  $\geq 35$  kg.

### **Tableau 9 Propriétés pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour chez des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans ( $\geq 35$ kg)**

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5 <sup>ème</sup> ; 95 <sup>ème</sup> percentile) <sup>a</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>tau</sub> (µg/mL)
Instauration par voie orale <sup>c</sup>	30 mg une fois par jour	203 (136 ; 320)	11 (7,4 ; 16,6)	6,4 (4,2 ; 10,5)

<sup>a</sup> 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 (n=62) pesant entre 39,9 et 167 kg.

<sup>b</sup> tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale.

<sup>c</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration par voie orale représentent l'état d'équilibre.

### Enfants

La pharmacocinétique et les recommandations posologiques du cabotégavir chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies.

### Sujets âgés

Les analyses pharmacocinétiques de population du cabotégavir n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au cabotégavir. Les données pharmacocinétiques du cabotégavir 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  $\geq 15$  à  $< 30$  mL/min et non dialysés) et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (non dialysés). Le cabotégavir n'a pas été étudié chez les sujets 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 sujets 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 cabotégavir n'a pas été étudié.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

### Carcinogénicité et mutagénicité

Le cabotégavir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène lors de tests *in vitro* effectués sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez les rongeurs. Le cabotégavir n'a pas eu d'effet cancérigène lors 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 cabotégavir à des doses orales pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour ( $> 20$  fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 30 mg/jour par voie orale).

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal, aucun effet adverse sur le développement n'a été observé après l'administration orale de cabotégavir à des lapines gravides jusqu'à une dose toxique maternelle de 2 000 mg/kg/jour (0,66 fois l'exposition humaine à la DMRH par voie orale) ou à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour ( $> 30$  fois l'exposition humaine à la DMRH).

par voie orale). Chez le rat, des anomalies de la croissance fœtale (diminution du poids corporel) ont été observées à une dose orale 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, ainsi qu'à une augmentation de la mortalité à la naissance et de la mortalité néonatale à une dose orale de 1 000 mg/kg/jour (> 30 fois l'exposition humaine à la DMRH par voie orale). À la dose plus faible de 5 mg/kg/jour (environ 10 fois l'exposition humaine à la DMRH par voie orale), 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 avec des doses élevées de cabotégravir a été évalué dans des études de toxicité avec 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 les rats ou les 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 (orale) 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 observé (à des expositions > 49 fois l'exposition humaine à la DMRH de 600 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/1/23/1760/001

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

Date de première autorisation : 15 Septembre 2023

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

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

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

Suspension injectable à libération prolongée

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Italie

Comprimés pelliculés

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'APRETUDE dans un État Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et du format du matériel éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution ainsi que tout autre aspect du programme.

En complément des activités de routine de minimisation du risque, le matériel éducatif vise à réduire les risques de séroconversion au VIH, le développement de résistance et les erreurs médicamenteuses, y compris la non-observance du traitement chez les sujets prenant APRETUDE, en augmentant la prise de conscience de ces risques et en fournissant des instructions aux prescripteurs et aux sujets à risque.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque État Membre où APRETUDE est commercialisé, tous les professionnels de santé et les sujets à risque, susceptibles de prescrire et/ou d'utiliser APRETUDE aient accès/reçoivent le dossier d'information ci-dessous, qui comprend les éléments suivants :

- Guide pour les prescripteurs
- Guide pour les sujets à risque
- Liste de contrôle pour les prescripteurs
- Carte de rappel pour les sujets à risque

Les messages clés des mesures additionnelles de minimisation du risque pour APRETUDE dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) sont décrits ci-dessous.

**Le guide destiné aux prescripteurs doit contenir les éléments suivants :**

- Détails sur l'utilisation d'APRETUDE en prophylaxie pré-exposition dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du VIH-1 (comme par exemple la connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH-1, le dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles, l'usage de préservatifs).
- Rappel sur le fait qu'APRETUDE doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont la séronégativité au VIH a été confirmée.
- La séronégativité au VIH des sujets doit être reconfirmée à chaque visite pour une injection pendant la prise d'APRETUDE dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition.
- En cas de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë et si l'on suspecte des expositions récentes (< 1 mois) au VIH-1, le statut sérologique vis-à-vis du VIH-1 doit être reconfirmé.
- Détails sur le risque potentiel de développement d'une résistance à APRETUDE si un sujet contracte le VIH-1 soit avant ou pendant la prise d'APRETUDE, soit après l'arrêt d'APRETUDE.
- L'importance de commencer un traitement antirétroviral (TAR) en cas d'acquisition du VIH-1 chez les sujets dont le diagnostic d'infection par le VIH-1 est suspecté ou confirmé.
- APRETUDE ne constitue pas un schéma antirétroviral complet pour le traitement du VIH-1 ; des mutations de résistance au VIH sont apparues chez des sujets dont l'infection par le VIH-1 n'avait pas été détectée et qui prenaient uniquement APRETUDE.
- Prise en considération d'autres formes de PrEP à action non prolongée après l'arrêt d'APRETUDE injectable pour les sujets restant exposés au risque d'acquisition du VIH, celles-ci devant être initiées dans les deux mois suivant la dernière injection d'APRETUDE.

- L'importance de conseiller régulièrement les sujets à risque pour qu'ils respectent strictement le schéma posologique recommandé d'APRETUDE/les rendez-vous afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance.

**La liste de contrôle destinée au prescripteur doit contenir des rappels pour les évaluations et les conseils lors de la visite initiale et de la visite de suivi, notamment :**

- Effectuer un test pour reconfirmer la séronégativité au VIH-1 à chaque visite pour une injection afin de réduire le risque de développement d'une résistance à APRETUDE.
- Reconfirmer le statut sérologique vis-à-vis du VIH-1 en cas de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë et de suspicions d'expositions récentes (< 1 mois) au VIH-1.
- Commencer un traitement antirétroviral (TAR) en cas d'acquisition du VIH-1 chez les sujets dont le diagnostic d'infection par le VIH-1 est suspecté ou confirmé.
- Discuter et répéter l'importance de l'observance du schéma posologique recommandé pour APRETUDE/des rendez-vous afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance.
- Résumer et réaffirmer qu'APRETUDE en prophylaxie pré-exposition fait partie d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du VIH-1 (comme par exemple la connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH-1, le dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles, l'usage de préservatifs).
- Envisager d'autres formes de PrEP à action non prolongée après l'arrêt d'APRETUDE injectable pour les sujets restant exposés au risque d'acquisition du VIH, celles-ci devant être initiées dans les deux mois suivant la dernière injection d'APRETUDE.

**Le guide pour les sujets à risque doit contenir les éléments suivants :**

Informations importantes que les sujets à risque doivent connaître avant et pendant la prise d'APRETUDE ainsi qu'après l'arrêt d'APRETUDE, notamment :

- Exigences selon lesquelles APRETUDE en prophylaxie pré-exposition fait partie d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du VIH-1 (comme par exemple la connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH-1, le dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles, l'usage de préservatifs).
- Rappel sur le fait qu'APRETUDE doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont la séronégativité au VIH a été confirmée.
- La séronégativité au VIH des sujets doit être reconfirmée à chaque visite pour une injection pendant la prise d'APRETUDE dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition.
- L'importance d'informer le médecin en cas de suspicions d'expositions récentes (< 1 mois) au VIH-1.
- APRETUDE ne constitue pas à lui seul un schéma complet pour le traitement du VIH-1.
- Veiller à l'observance stricte du schéma posologique/des rendez-vous afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance.
- Prise en considération d'autres formes de PrEP à action non prolongée après l'arrêt d'APRETUDE s'ils restent exposés au risque d'acquisition du VIH.

**La carte de rappel destinée aux sujets à risque doit contenir les éléments suivants :**

- La date de la prochaine visite pour l'injection d'APRETUDE.
- Rappel sur l'importance d'une observance stricte du schéma posologique/des rendez-vous afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance.
- Rappel sur le fait qu'APRETUDE en prophylaxie pré-exposition fait partie d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du VIH-1 (comme par exemple la connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH-1, le dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles, l'usage de préservatifs).

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR – INJECTION DE 600 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Apretude 600 mg, suspension injectable à libération prolongée  
cabotégravir

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

Chaque flacon contient 600 mg de cabotégravir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : mannitol, polysorbate 20, macrogol et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension injectable à libération prolongée

Contenu: 1 flacon

Contenu: 25 flacons

3 mL

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Pour administration intramusculaire

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas congeler

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

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

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

EU/1/23/1760/002  
EU/1/23/1760/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON – INJECTION DE 600 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Apretude 600 mg, suspension injectable à libération prolongée  
cabotégravir  
IM

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Apretude 30 mg, comprimés pelliculés  
cabotégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de cabotégravir (sous forme sodique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté (voir la notice pour plus d'informations)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

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

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

EU/1/23/1760/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

apretude

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON - COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Apretude 30 mg, comprimés pelliculés  
cabotégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de cabotégravir (sous forme sodique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

ViiV Healthcare BV

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

EU/1/23/1760/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Apretude 600 mg, suspension injectable à libération prolongée cabotégravir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce qu'Apretude et dans quels cas est-il utilisé

Apretude contient la substance active appelée cabotégravir. Le cabotégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé inhibiteurs d'intégrase (INIs).

Apretude est utilisé pour aider à prévenir l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents pesant au moins 35 kg et présentant un risque accru d'infection. C'est ce que l'on appelle la **prophylaxie pré-exposition : PrEP** (voir rubrique 2).

Il doit être utilisé en association avec des pratiques sexuelles à moindre risque, telles que l'utilisation de préservatifs.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Apretude

##### N'utilisez jamais Apretude :

- si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère, une desquamation de la peau, des cloques et/ou des plaies dans la bouche.
- si vous êtes **allergique** (*hypersensible*) au cabotégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes **séropositif(ve)** au VIH ou si vous ne savez pas si vous êtes séropositif(ve). Apretude permet seulement de réduire le risque de contracter le VIH avant que vous ne soyez infecté. **Vous devez vous faire dépister** pour vous assurer que vous êtes séronégatif(ve) avant de prendre Apretude.
- si vous **prenez l'un des médicaments suivants** :
  - *carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital* (médicaments pour traiter l'épilepsie et prévenir les crises convulsives).
  - *rifampicine ou rifapentine* (médicaments pour traiter certaines infections bactériennes telles que la tuberculose).

Ces médicaments réduisent l'efficacité d'Apretude en diminuant la quantité d'Apretude dans le sang.

➔ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, ou si vous n'êtes pas sûr, **adressez-vous à votre médecin.**

## **Avertissements et précautions**

Le fait de prendre seulement Apretude n'empêche pas forcément l'infection par le VIH.

L'infection par le VIH se transmet par relation sexuelle avec une personne séropositive ou par contact avec du sang contaminé. Bien qu'Apretude réduise le risque d'infection, vous pouvez toujours contracter le VIH lorsque vous prenez ce médicament.

D'autres mesures doivent être prises pour réduire davantage votre risque de contracter le VIH :

- **Faites un dépistage** des autres infections sexuellement transmissibles lorsque votre médecin vous le demande. Ces infections facilitent l'infection par le VIH.
- **Utilisez un préservatif** pendant les rapports bucco-génitaux ou avec pénétration.
- Ne partagez pas et ne réutilisez pas des aiguilles ou tout autre matériel d'injection ou de consommation de drogue.
- Ne partagez pas vos effets personnels ayant pu être en contact avec du sang ou des fluides corporels (tels que les lames de rasoir ou les brosses à dents).

Discutez avec votre médecin des précautions supplémentaires nécessaires pour réduire davantage le risque de contracter le VIH.

Réduire le risque de contracter le VIH :

Il existe un risque de résistance à ce médicament si vous êtes infecté par le VIH. Cela signifie que le médicament n'empêchera pas l'infection par le VIH. Pour minimiser ce risque et prévenir l'infection par le VIH, il est important que vous :

- **vous rendiez aux rendez-vous planifiés** pour recevoir votre injection d'Apretude. Parlez à votre médecin si vous envisagez d'arrêter les injections, car cela pourrait augmenter votre risque d'infection par le VIH. Si vous arrêtez de recevoir votre injection d'Apretude ou si vous la recevez en retard, vous devrez prendre d'autres médicaments ou précautions afin de réduire votre risque d'être infecté par le VIH et de développer éventuellement une résistance virale.
- **fassiez un test de dépistage du VIH** lorsque votre médecin vous le demande. Vous devez être régulièrement testé afin de vous assurer que vous restez séronégatif(ve) pour le VIH-1 pendant votre traitement par Apretude.
- **informez immédiatement votre médecin** si vous pensez avoir été infecté par le VIH (vous pourriez avoir une maladie ressemblant à la grippe). Il voudra peut-être effectuer d'autres tests pour s'assurer que vous êtes toujours séronégatif(ve) pour le VIH.

### **Apretude injectable est un médicament à action prolongée**

Si vous arrêtez les injections d'Apretude, le cabotégavir restera dans votre organisme jusqu'à un an ou plus après votre dernière injection, **mais cela ne suffira pas à vous protéger d'une infection.**

Il est important de vous rendre aux rendez-vous planifiés pour recevoir Apretude injectable. Si vous envisagez d'arrêter la PrEP, parlez-en à votre médecin.

Une fois que vous aurez arrêté les injections d'Apretude, vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments pour réduire le risque d'infection par le VIH ou prendre d'autres précautions pour une sexualité à moindre risque.

### Problèmes au foie

Informez votre médecin si vous avez des problèmes au foie. Vous devrez peut-être faire l'objet d'une surveillance plus étroite (*Voir également "Effets indésirables peu fréquents" dans la rubrique 4*).

### Adolescents

Votre médecin discutera avec vous de votre santé mentale avant et pendant le traitement par Apretude. Informez votre médecin si vous avez des problèmes de santé mentale. Il se peut que vous deviez faire l'objet d'une surveillance plus étroite (*Voir également la rubrique 4*).

### **Réaction cutanée sévère :**

Les réactions cutanées graves : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées très rarement en association avec Apretude. Arrêtez d'utiliser Apretude et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves.

➔ **Lisez les informations** contenues dans la rubrique 4 de cette notice (« Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

### Réaction allergique

Apretude contient du cabotégravir, qui est un inhibiteur d'intégrase. Les inhibiteurs d'intégrase, dont le cabotégravir, peuvent entraîner une réaction allergique grave appelée *réaction d'hypersensibilité*. Vous devez connaître les signes et symptômes importants auxquels vous devez faire attention lorsque vous recevez Apretude.

➔ **Lisez les informations** contenues dans « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » dans la rubrique 4 de cette notice.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents pesant moins de 35 kg, car il n'a pas été étudié chez ces sujets.

### **Autres médicaments et Apretude**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris d'autres médicaments achetés sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent modifier l'action d'Apretude ou favoriser la survenue d'effets indésirables. Apretude peut également modifier l'action de certains autres médicaments.

**Apretude ne doit pas être administré** avec certains autres médicaments qui peuvent affecter l'efficacité du médicament (voir « N'utilisez jamais Apretude » dans la rubrique 2). Il s'agit notamment de :

- *carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital* (médicaments pour traiter l'épilepsie et prévenir les crises convulsives).
- *rifampicine ou rifapentine* (médicaments pour traiter certaines infections bactériennes telles que la tuberculose).

**Prévenez votre médecin** si vous prenez :

- de la **rifabutine** (pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose). Vous pourriez avoir besoin de recevoir des injections d'Apretude plus souvent.

➔ **Informez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez ce médicament. Votre médecin pourra décider que vous avez besoin d'examen supplémentaires.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

### Grossesse

Apretude n'est pas recommandé durant la grossesse. L'effet d'Apretude sur la grossesse n'est pas connu. Parlez-en à votre médecin : si vous pourriez être enceinte, si vous envisagez d'avoir un enfant ou si vous tombez enceinte. N'arrêtez pas de vous rendre à vos rendez-vous pour recevoir Apretude

sans avoir consulté votre médecin. Votre médecin évaluera les bénéfices pour vous et les risques pour votre bébé liés à l'instauration/la poursuite d'Apretude.

### Allaitement

On ne sait pas si les composants d'Apretude peuvent passer dans le lait maternel. Toutefois, le cabotégravir peut passer dans le lait maternel jusqu'à 12 mois après la dernière injection d'Apretude. Si vous allaitez, ou envisagez d'allaiter, consultez votre médecin. Votre médecin évaluera les bénéfices et les risques de l'allaitement pour vous et votre bébé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Apretude peut provoquer des sensations vertigineuses et d'autres effets indésirables pouvant diminuer votre vigilance.

➔ **Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines** à moins que vous ne soyez sûr de ne pas être affecté.

### **3. Comment Apretude est-il administré**

Ce médicament est administré sous la forme d'une injection de 600 mg. Un(e) infirmier/ère ou un médecin vous administrera Apretude dans le muscle de la fesse.

**Vous devez avoir un test de dépistage négatif pour le VIH** avant de recevoir Apretude.

Vous recevrez votre première et deuxième dose d'Apretude à un mois d'intervalle. Après la deuxième dose, vous recevrez Apretude sous forme d'une seule injection tous les deux mois.

Avant de commencer le traitement par les injections d'Apretude, vous et votre médecin pourrez décider de prendre d'abord des comprimés de cabotégravir (période d'*instauration par voie orale*). Cette période d'instauration vous permet, ainsi qu'à votre médecin, d'évaluer si vous pouvez passer aux injections.

Si vous décidez de commencer le traitement par des comprimés :

- Vous devez prendre un comprimé de 30 mg d'Apretude une fois par jour, pendant environ un mois.
- Vous devez recevoir votre première injection le même jour que celui de la prise de votre dernier comprimé ou au plus tard 3 jours après.
- Vous recevrez ensuite une injection tous les 2 mois.

### **Calendrier d'injection tous les 2 mois**

<b>Quand</b>	<b>Quel médicament</b>
Première et deuxième injection, à un mois d'intervalle	Apretude 600 mg
Troisième injection et suivantes, tous les 2 mois	Apretude 600 mg

### **Si vous avez reçu plus d'Apretude injectable que vous n'auriez dû**

Un médecin ou un(e) infirmier/ère vous administrera ce médicament, ainsi il est peu probable que vous receviez une dose trop importante. En cas d'inquiétude, informez-en le médecin ou l'infirmier/ère et vous serez traité(e) si nécessaire.

### **Si vous oubliez une injection d'Apretude**

**Contactez immédiatement votre médecin** pour reprendre rendez-vous.

Il est important de respecter vos rendez-vous programmés à intervalles réguliers pour recevoir votre injection et réduire le risque d'être infecté par le VIH (voir rubrique 2). Si vous envisagez d'arrêter Apretude, adressez-vous à votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que vous ne pourrez pas recevoir votre injection d'Apretude à la date habituelle. Votre médecin pourra vous recommander de prendre les comprimés de cabotégravir à la place, en attendant de pouvoir recevoir à nouveau une injection d'Apretude.

### **N'arrêtez pas de recevoir les injections d'Apretude sans l'avis de votre médecin.**

Continuez à recevoir les injections d'Apretude aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Ne les arrêtez pas, sauf si votre médecin vous le conseille. Si vous les arrêtez et que vous présentez toujours un risque de contracter le VIH, votre médecin doit vous faire débiter un autre médicament indiqué dans la PrEP dans les 2 mois suivant votre dernière injection d'Apretude.

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez d'utiliser Apretude et consultez immédiatement un médecin** si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- plaques rougeâtres non surélevées, circulaires ou en forme de cocardes au niveau du tronc, souvent accompagnées de bulles centrales, d'une desquamation de la peau, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique). Ces réactions cutanées graves sont très rares (elles peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10 000**).

### **Réactions allergiques**

Apretude contient du cabotégravir, qui est un inhibiteur d'intégrase. Les inhibiteurs d'intégrase dont le cabotégravir, peuvent entraîner une réaction allergique grave appelée réaction d'hypersensibilité.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- rash cutané
- température corporelle élevée (*fièvre*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angio-oedème*), provoquant des difficultés à respirer
- douleurs musculaires ou articulaires.

➔ **Consultez immédiatement un médecin.** Votre médecin pourra décider d'effectuer des analyses pour vérifier votre foie, vos reins ou votre sang, et pourra vous demander d'arrêter de prendre Apretude.

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant concerner plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête
- diarrhées
- réactions au site d'injection :

- très fréquents : douleur (qui peut rarement inclure une difficulté temporaire à marcher) et inconfort, un durcissement (induration), ou une grosseur (nodule)
- fréquents : rougeur (érythème), démangeaisons (prurit), gonflement, sensation de chaleur, engourdissement (anesthésie) ou bleus (pouvant inclure un changement de couleur ou une accumulation de sang sous la peau)
- peu fréquents : accumulation de pus (abcès)
- sensation de chaleur (fièvre)
- modifications de la fonction hépatique (augmentation des transaminases), mises en évidence par des analyses de sang

#### **Effets indésirables fréquents** (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- dépression
- anxiété
- rêves anormaux
- difficultés à dormir (insomnie)
- sensations vertigineuses
- envie de vomir (nausées)
- vomissements
- douleur au ventre (douleur abdominale)
- gaz (flatulence)
- rash
- douleur musculaire (myalgie)
- manque d'énergie (fatigue)
- sensation générale de malaise

#### **Effets indésirables peu fréquents** (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- tentative de suicide
- pensées suicidaires (en particulier chez les sujets ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- urticaire
- gonflement (angio-oedème), parfois du visage ou de la bouche, pouvant provoquer des difficultés à respirer
- sensation de somnolence
- prise de poids
- étourdissement, pendant ou après une injection (réactions vasovagales). Cela peut entraîner un évanouissement.
- atteinte du foie (hépatotoxicité). Les signes peuvent notamment inclure un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une perte d'appétit, des démangeaisons, une sensibilité au toucher au niveau du ventre, des selles pâles ou des urines inhabituellement foncées.
- augmentation de la bilirubine sanguine, un produit de dégradation des globules rouges, mise en évidence par des analyses de sang.

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Apretude**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Le médecin ou l'infirmier/ère est responsable de la conservation correcte de ce médicament.

Ne pas congeler.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Apretude**

La substance active est le cabotégravir.

Chaque flacon de 3 mL contient 600 mg de cabotégravir.

Les autres composants sont :

Mannitol (E421)

Polysorbate 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Eau pour préparations injectables

### **Comment se présente Apretude et contenu de l'emballage extérieur**

Le cabotégravir est une suspension blanche à rose pâle, qui se présente sous la forme d'un flacon en verre brun muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule en aluminium avec un capuchon amovible en plastique.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Pays-Bas

### **Fabricant**

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056

Italie

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

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>****Autres sources d'informations**

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

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

# Apretude

**600 mg**

suspension injectable à libération prolongée

## Cabotégravir

Pour administration intramusculaire

### Instructions d'utilisation

**3 mL**



#### Résumé

À chaque visite, il faut procéder à une injection de cabotégravir 3 mL (600 mg).

Le cabotégravir est une suspension qui ne nécessite pas de dilution ou de reconstitution supplémentaire.

Le cabotégravir est administré exclusivement par voie intramusculaire. Il doit être administré dans le muscle fessier.

**Remarque :** le site ventroglutéal est recommandé.



#### Informations concernant la conservation

- Les conditions de conservation sont mentionnées sur l'emballage.

**Ne pas congeler.**

#### Pour préparer l'injection

- 1 seringue Luer-Lock (5 mL)
- 1 aiguille d'aspiration Luer-Lock ou un dispositif d'aspiration (pour prélever la suspension)

**Pour administrer l'injection**

- 1 aiguille Luer-Lock supplémentaire (utilisez une aiguille de sécurité si possible) de gauge 23, 1,5 pouce

Tenez compte de la corpulence du patient et sélectionnez une aiguille de longueur appropriée selon votre jugement clinique.

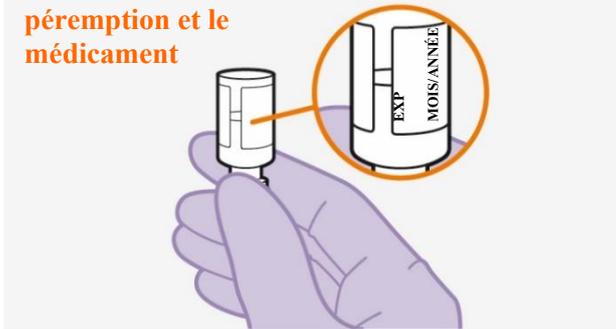
## Vous aurez également besoin de

- gants non stériles
- 2 tampons imbibés d'alcool
- 1 compresse de gaze
- un conteneur adapté pour objets pointus et tranchants

## Préparation

### 1. Inspectez le flacon

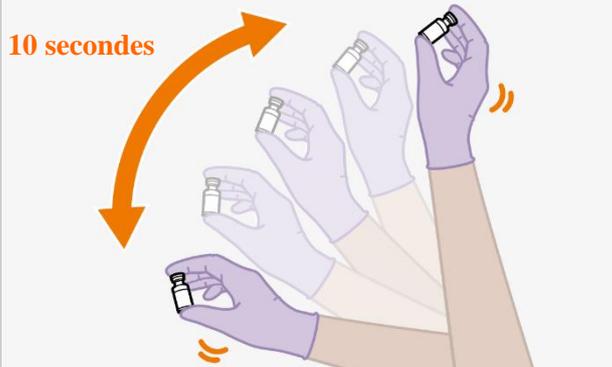
Vérifiez la date de péremption et le médicament



- Vérifiez la date de péremption  
**Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.
- Inspectez le flacon. Si vous pouvez voir des particules étrangères, n'utilisez pas le produit.

**Remarque :** Le flacon de cabotégravir est en verre brun.

### 2. Agitez vigoureusement



- Tenez le flacon fermement et agitez-le vigoureusement pendant 10 secondes comme illustré.
- Retournez le flacon et vérifiez la remise en suspension. Elle doit avoir un aspect homogène. Si la suspension n'est pas homogène, agitez à nouveau le flacon.
- Il est normal de voir de petites bulles d'air.
- Retirez le capuchon du flacon.
- Essuyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.

**Assurez-vous que rien** n'entre en contact avec le bouchon en caoutchouc après l'avoir essuyé.

### 3. Préparez la seringue et l'aiguille



- Continuez à préparer l'injection conformément aux recommandations locales.
- Exemple : fixez l'aiguille d'aspiration à la seringue.
- Il est recommandé d'injecter 1 mL d'air dans le flacon pour permettre le prélèvement du volume requis.

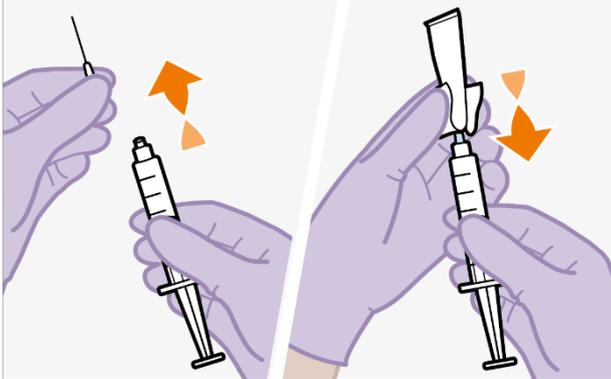
### 4. Prélevez la dose lentement



- Retournez la seringue et le flacon, et prélevez lentement autant de liquide que possible dans la seringue. Il est possible qu'il y ait davantage de liquide que la quantité correspondant à la dose.

**Remarque :** Vérifiez que la suspension a un aspect homogène et blanc à rose pâle.

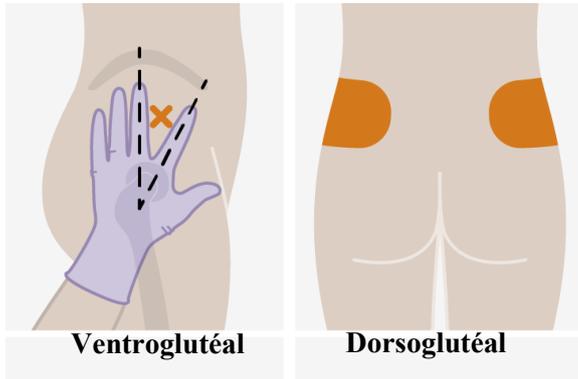
### 5. Fixez l'aiguille pour injection



- Ouvrir à moitié l'emballage de l'aiguille de manière à exposer la base de l'aiguille.
- Tout en gardant la seringue à la verticale, vissez fermement la seringue sur l'aiguille pour injection.
- Fixez l'aiguille pour injection.
- Retirez l'aiguille de son emballage.

## Injection

### 6. Préparez le site d'injection



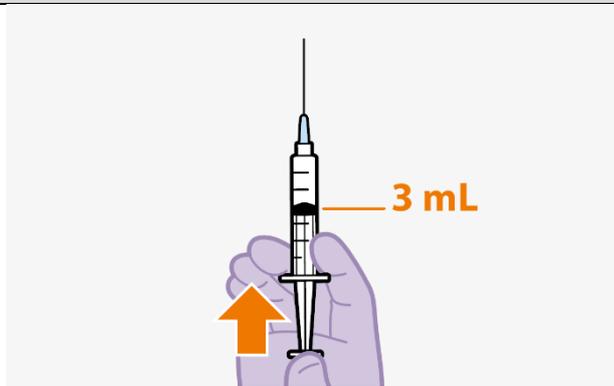
Les injections doivent être administrées dans le muscle fessier. Sélectionnez l'une des zones suivantes pour l'injection :

- Ventroglutéale (recommandée)
- Dorsoglutéale (quadrant supérieur externe)

**Remarque :** Uniquement pour une administration intramusculaire dans le muscle fessier.

**Ne pas** injecter par voie intraveineuse.

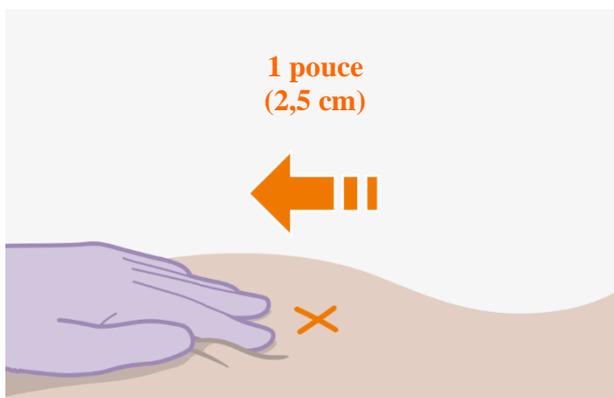
### 7. Retirez l'excédent de liquide



- Retirez le capuchon de l'aiguille pour injection.
- Tenez la seringue en orientant l'aiguille vers le haut. Appuyez sur le piston jusqu'à atteindre la dose de 3 mL afin de retirer l'excédent de liquide et les bulles d'air.

**Remarque :** Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher la peau à l'air libre avant de continuer.

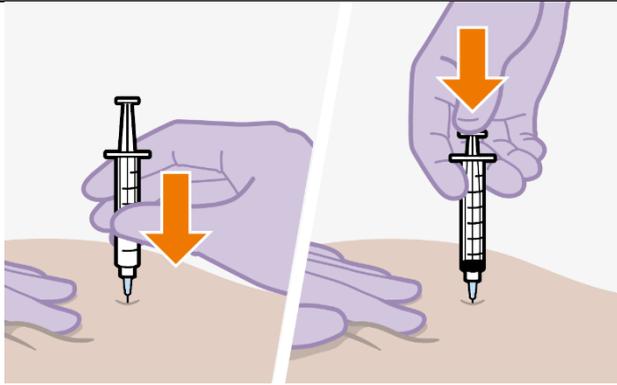
### 8. Étirez la peau



Utilisez la technique d'injection en Z afin de réduire au minimum le risque de fuite du médicament depuis le site d'injection.

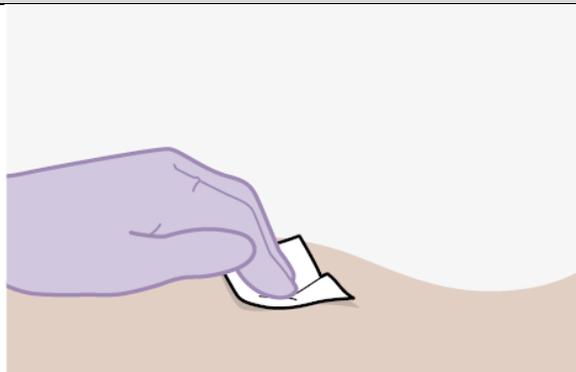
- Tirez fermement la peau recouvrant le site d'injection, en la déplaçant d'environ 2,5 cm (un pouce).
- Maintenez-la dans cette position pour pratiquer l'injection.

## 9. Injectez la dose



- Insérez l'aiguille sur toute sa longueur ou à une profondeur suffisante pour atteindre le muscle.
- Tout en continuant à maintenir la peau étirée, enfoncez lentement le piston jusqu'au bout.
- Assurez-vous que la seringue soit vide.
- Retirez l'aiguille et relâchez immédiatement la peau étirée.

## 10. Évaluez le site d'injection



- Exercez une pression sur le site d'injection à l'aide d'une compresse de gaze.
  - Un petit pansement peut être utilisé en cas de saignement.
  - Jetez les aiguilles, la seringue et le flacon conformément à la législation locale relative à la santé et à la sécurité.
- Ne massez pas** la zone.

## Questions et réponses

**1. Si la boîte a été conservée au réfrigérateur, puis-je réchauffer en toute sécurité le flacon afin de l'amener plus rapidement à température ambiante ?**

Vous devez attendre au moins 15 minutes avant d'effectuer l'injection afin de laisser le médicament atteindre la température ambiante.

Il est préférable de laisser le flacon atteindre naturellement la température ambiante. Toutefois, vous pouvez utiliser la chaleur de vos mains pour raccourcir la durée de réchauffement, mais veillez à ce que le flacon ne dépasse pas 30°C.

N'utilisez aucune autre méthode pour réchauffer le flacon.

**2. Combien de temps le médicament peut-il rester dans la seringue ?**

Il est préférable d'injecter le médicament (à température ambiante) dès que possible après l'avoir prélevé. Toutefois, le médicament peut rester dans la seringue jusqu'à 2 heures avant l'injection.

Si le médicament reste plus de 2 heures dans la seringue, la seringue remplie et l'aiguille doivent être jetées.

**3. Pourquoi dois-je injecter de l'air dans le flacon ?**

Le fait d'injecter 1 mL d'air dans le flacon facilite le prélèvement de la dose dans la seringue.

En l'absence d'air, du liquide risque de refluer accidentellement dans le flacon, et la quantité de médicament présente dans la seringue sera ainsi inférieure à la quantité nécessaire.

**4. Pourquoi le mode d'administration ventroglutéal est-il recommandé ?**

L'administration ventroglutéale, à savoir dans le muscle moyen fessier, est recommandée car cette zone est éloignée des principaux nerfs et vaisseaux sanguins. L'administration dorsoglutéale, à savoir dans le muscle grand fessier, est acceptable si le professionnel de santé préfère ce mode d'administration. L'injection ne doit être administrée dans aucun autre site.

## Notice : Information du patient

### Apretude 30 mg, comprimés pelliculés cabotégravir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce qu'Apretude et dans quels cas est-il utilisé

Apretude contient la substance active appelée cabotégravir. Le cabotégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé inhibiteurs d'intégrase (INIs).

Apretude est utilisé pour aider à prévenir l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents pesant au moins 35 kg et présentant un risque accru d'infection. C'est ce que l'on appelle la **prophylaxie pré-exposition : PrEP** (voir rubrique 2).

Il doit être utilisé en association avec des pratiques sexuelles à moindre risque, telles que l'utilisation de préservatifs.

Votre médecin pourra vous recommander de prendre Apretude comprimés avant de recevoir la première injection d'Apretude (période d'*instauration par voie orale*, voir rubrique 3).

Si vous recevez Apretude injectable, mais que vous n'êtes pas en mesure de recevoir votre injection, votre médecin pourra également vous recommander de prendre Apretude comprimés à la place, en attendant de pouvoir recevoir à nouveau l'injection (voir rubrique 3).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Apretude

##### N'utilisez jamais Apretude :

- si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère, une desquamation de la peau, des cloques et/ou des plaies dans la bouche.
- si vous êtes **allergique** (*hypersensible*) au cabotégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes **séropositif(ve)** au VIH ou si vous ne savez pas si vous êtes séropositif(ve). Apretude permet seulement de réduire le risque de contracter le VIH avant que vous ne soyez infecté. **Vous**

**devez vous faire dépister** pour vous assurer que vous êtes séronégatif(ve) avant de prendre Apretude.

- si vous **prenez l'un des médicaments suivants** :
  - *carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital* (médicaments pour traiter l'épilepsie et prévenir les crises convulsives).
  - *rifampicine ou rifapentine* (médicaments pour traiter certaines infections bactériennes telles que la tuberculose).

Ces médicaments réduisent l'efficacité d'Apretude en diminuant la quantité d'Apretude dans le sang.

➔ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, ou si vous n'êtes pas sûr, **adressez-vous à votre médecin.**

## **Avertissements et précautions**

Le fait de prendre seulement Apretude n'empêche pas forcément l'infection par le VIH.

L'infection par le VIH se transmet par relation sexuelle avec une personne séropositive ou par contact avec du sang contaminé. Bien qu'Apretude réduise le risque d'infection, vous pouvez toujours contracter le VIH lorsque vous prenez ce médicament.

D'autres mesures doivent être prises pour réduire davantage votre risque de contracter le VIH :

- **Faites un dépistage** des autres infections sexuellement transmissibles lorsque votre médecin vous le demande. Ces infections facilitent l'infection par le VIH.
- **Utilisez un préservatif** pendant les rapports bucco-génitaux ou avec pénétration.
- Ne partagez pas et ne réutilisez pas des aiguilles ou tout autre matériel d'injection ou de consommation de drogue.
- Ne partagez pas vos effets personnels ayant pu être en contact avec du sang ou des fluides corporels (tels que les lames de rasoir ou les brosses à dents).

Discutez avec votre médecin des précautions supplémentaires nécessaires pour réduire davantage le risque de contracter le VIH.

Réduire le risque de contracter le VIH :

Il existe un risque de résistance à ce médicament si vous êtes infecté par le VIH. Cela signifie que le médicament n'empêchera pas l'infection par le VIH. Pour minimiser ce risque et prévenir l'infection par le VIH, il est important que vous :

- **prenez Apretude comprimés tous les jours** pour réduire votre risque, et pas seulement lorsque vous pensez avoir été exposé à un risque d'infection par le VIH. N'oubliez aucune dose d'Apretude et n'arrêtez pas de le prendre. Le fait d'oublier des doses pourrait augmenter votre risque d'être infecté par le VIH.
- **fassiez un test de dépistage du VIH** lorsque votre médecin vous le demande. Vous devez être régulièrement testé afin de vous assurer que vous restez séronégatif(ve) pour le VIH-1 pendant que vous prenez Apretude.
- **informez immédiatement votre médecin** si vous pensez avoir été infecté par le VIH (vous pourriez avoir une maladie ressemblant à la grippe). Il voudra peut-être effectuer d'autres tests pour s'assurer que vous êtes toujours séronégatif(ve) pour le VIH.

## Problèmes au foie

Informez votre médecin si vous avez des problèmes au foie. Vous devrez peut-être faire l'objet d'une surveillance plus étroite (*Voir également "Effets indésirables peu fréquents" dans la rubrique 4*).

## Adolescents

Votre médecin discutera avec vous de votre santé mentale avant et pendant le traitement par Apretude. Informez votre médecin si vous avez des problèmes de santé mentale. Il se peut que vous deviez faire l'objet d'une surveillance plus étroite (*Voir également la rubrique 4*).

### **Réaction cutanée sévère :**

Les réactions cutanées graves : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées très rarement en association avec Apretude. Arrêtez d'utiliser Apretude et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves.

➔ **Lisez les informations** contenues dans la rubrique 4 de cette notice (« Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

### Réaction allergique

Apretude contient du cabotégravir, qui est un inhibiteur d'intégrase. Les inhibiteurs d'intégrase, dont le cabotégravir, peuvent entraîner une réaction allergique grave appelée *réaction d'hypersensibilité*. Vous devez connaître les signes et symptômes importants auxquels vous devez faire attention lorsque vous recevez Apretude.

➔ **Lisez les informations** contenues dans « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » dans la rubrique 4 de cette notice.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg, car il n'a pas été étudié chez ces sujets.

### **Autres médicaments et Apretude**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris d'autres médicaments achetés sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent modifier l'action d'Apretude ou favoriser la survenue d'effets indésirables. Apretude peut également modifier l'action de certains autres médicaments.

**Apretude ne doit pas être administré** avec certains autres médicaments qui peuvent affecter l'efficacité du médicament (voir « N'utilisez jamais Apretude » dans la rubrique 2). Il s'agit notamment de :

- *carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital ou phénytoïne* (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les crises convulsives).
- *rifampicine ou rifapentine* (médicaments pour traiter certaines infections bactériennes telles que la tuberculose).

**Prévenez votre médecin** si vous prenez :

- des **antiacides** (médicaments pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac). Les antiacides peuvent empêcher le médicament contenu dans les comprimés d'Apretude d'être absorbé par votre organisme. **Ne prenez pas ces médicaments** au cours des 2 heures qui précèdent la prise d'Apretude ou pendant au moins 4 heures après l'avoir pris.

➔ **Informez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez ce médicament. Votre médecin pourra décider que vous avez besoin d'examen supplémentaires.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

### **Grossesse**

Apretude n'est pas recommandé durant la grossesse. L'effet d'Apretude sur la grossesse n'est pas connu. Parlez-en à votre médecin : si vous pourriez être enceinte, si vous envisagez d'avoir un enfant ou si vous tombez enceinte. Votre médecin évaluera les bénéfices pour vous et les risques pour votre bébé liés à l'instauration/la poursuite d'Apretude.

### **Allaitement**

**On ne sait pas** si les composants d'Apretude peuvent passer dans le lait maternel.

Si vous allaitez, ou envisagez d'allaiter, consultez votre médecin. Votre médecin évaluera les bénéfices et les risques de l'allaitement pour vous et votre bébé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Apretude peut provoquer des sensations vertigineuses et d'autres effets indésirables pouvant diminuer votre vigilance.

➔ **Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines** à moins que vous ne soyez sûr de ne pas être affecté.

### **Apretude contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **Apretude contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre Apretude**

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

**Vous devez avoir un test de dépistage négatif pour le VIH** avant de prendre Apretude.

Avant de commencer le traitement par les injections d'Apretude, vous et votre médecin pourrez décider de commencer le traitement avec des comprimés de cabotégravir dans le cadre de la période d'instauration par voie orale.

Ceci permet à votre médecin d'évaluer si vous pouvez passer aux injections.

Si vous décidez de commencer le traitement par des comprimés pour l'instauration par voie orale :

- Vous devez prendre un comprimé de 30 mg d'Apretude une fois par jour, pendant environ un mois.
- **Après un mois de traitement par les comprimés**, vous devez recevoir votre première injection le même jour que celui de la prise de votre dernier comprimé ou au plus tard 3 jours après.
- Vous recevrez ensuite une injection tous les 2 mois.

### **Schéma posologique de l'instauration par voie orale**

<b>Quand</b>	<b>Quel médicament</b>
Le 1er mois	un comprimé de 30 mg d'Apretude une fois par jour

Le 2 <sup>ème</sup> mois et 3 <sup>ème</sup> mois	une injection de 600 mg d'Apretude chaque mois
À partir du 5 <sup>ème</sup> mois	une injection de 600 mg d'Apretude tous les deux mois

Si vous n'êtes pas en mesure de recevoir votre injection d'Apretude, votre médecin pourra vous recommander de prendre les comprimés d'Apretude à la place, en attendant de pouvoir recevoir à nouveau une injection.

### Comment prendre les comprimés

Les comprimés d'Apretude doivent être avalés avec une petite quantité d'eau. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Ne prenez pas d'antiacides (médicaments pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac) au cours des 2 heures qui précèdent la prise d'un comprimé d'Apretude ou pendant au moins 4 heures après l'avoir pris car cela peut empêcher le comprimé d'Apretude d'être absorbé par votre organisme et diminuer son efficacité.

### Si vous avez pris plus d'Apretude que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés d'Apretude, **demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien** et vous serez traité(e) si nécessaire. Si possible, montrez-leur le flacon de comprimés d'Apretude.

### Si vous oubliez de prendre Apretude

Si vous le remarquez dans les 12 heures qui suivent l'heure à laquelle vous prenez Apretude habituellement, prenez le comprimé que vous avez oublié de prendre dès que possible. Si vous le remarquez après 12 heures, ne prenez pas cette dose et prenez la dose suivante comme d'habitude. **Ne prenez pas de dose double** pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez moins de 4 heures après avoir pris Apretude, prenez un autre comprimé. Si vous vomissez plus de 4 heures après avoir pris Apretude, vous n'avez pas besoin de prendre d'autre comprimé avant votre prochaine dose prévue.

### N'arrêtez pas de prendre Apretude sans l'avis de votre médecin

Prenez Apretude aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Ne l'arrêtez pas, sauf si votre médecin vous le conseille.

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

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez d'utiliser Apretude et consultez immédiatement un médecin** si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- plaques rougeâtres non surélevées, circulaires ou en forme de cocardes au niveau du tronc, souvent accompagnées de bulles centrales, d'une desquamation de la peau, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique). Ces réactions cutanées graves sont très rares (elles peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10 000**).

### Réactions allergiques

Apretude contient du cabotégravir, qui est un inhibiteur d'intégrase. Les inhibiteurs d'intégrase dont le cabotégravir, peuvent entraîner une réaction allergique grave appelée réaction d'hypersensibilité.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- rash cutané
- température corporelle élevée (*fièvre*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angio-oedème*), provoquant des difficultés à respirer
- douleurs musculaires ou articulaires.

→ **Consultez immédiatement un médecin.** Votre médecin pourra décider d'effectuer des analyses pour vérifier votre foie, vos reins ou votre sang, et pourra vous demander d'arrêter de prendre Apretude.

### **Effets indésirables très fréquents**

(pouvant concerner plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête
- diarrhées
- sensation de chaleur (*fièvre*)
- modifications de la fonction hépatique (augmentation des transaminases), mises en évidence par des analyses de sang

### **Effets indésirables fréquents**

(pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- dépression
- anxiété
- rêves anormaux
- difficultés à dormir (insomnie)
- sensations vertigineuses
- envie de vomir (nausées)
- vomissements
- douleur au ventre (douleur abdominale)
- gaz (flatulence)
- rash
- douleur musculaire (myalgie)
- manque d'énergie (fatigue)
- sensation générale de malaise

### **Effets indésirables peu fréquents**

(pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- tentative de suicide et pensées suicidaires (en particulier chez les sujets ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- urticaire
- gonflement (angio-oedème), parfois du visage ou de la bouche, pouvant provoquer des difficultés à respirer
- sensation de somnolence
- prise de poids
- atteinte du foie (hépatotoxicité). Les signes peuvent notamment inclure un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une perte d'appétit, des démangeaisons, une sensibilité au toucher au niveau du ventre, des selles pâles ou des urines inhabituellement foncées
- augmentation de la bilirubine sanguine, un produit de dégradation des globules rouges, mise en évidence par des analyses de sang.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Apretude

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Apretude

La substance active est le cabotégravir. Chaque comprimé contient 30 mg de cabotégravir.

Les autres composants sont :

#### 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)

### Comment se présente Apretude et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Apretude sont des comprimés pelliculés blancs, ovales, gravés « SV CTV » sur une face.

Les comprimés pelliculés sont fournis dans des flacons dotés d'une fermeture avec sécurité enfant.

Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Pays-Bas

**Fabricant**

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avenida De Extremadura 3  
Aranda De Duero  
Burgos  
09400  
Espagne

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

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viiivhealthcare.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viiivhealthcare.com

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>**

**Autres sources d'informations**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com