

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

APRETUDE 30 mg, comprimé pellicule (Cabotégravir)

APRETUDE 600 mg, suspension injectable (Cabotégravir)

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

Le cabotégravir est solide blanc ou presque blanc.

#### Comprimés pelliculés

Le comprimé d'APRETUDE contient 30 mg de cabotégravir (sous forme de cabotégravir sodique).

#### Suspension injectable à libération prolongée

L'ampoule d'APRETUDE contient 600 mg de cabotégravir (sous forme d'acide libre de cabotégravir) dans un flacon de 3 mL.

#### **Liste des excipients à effets notoires**

Les comprimés d'APRETUDE contiennent du lactose monohydraté.

Injection d'APRETUDE : Aucune

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1 LISTE DES EXCIPIENTS

### **3 FORME PHARMACEUTIQUE**

#### Comprimés pelliculés

Les comprimés d'APRETUDE sont des comprimés pelliculés, ovales, blancs.

#### Suspension injectable à libération prolongée

L'injection d'APRETUDE est une suspension blanche à légèrement rose.

## 4 DONNEES CLINIQUES

### 4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

APRETUDE est indiqué chez les adultes et les adolescents à risque (d'au moins 12 ans) et pesant au moins 35 kg pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) visant à réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle.

Les comprimés d'APRETUDE peuvent être utilisés en instauration orale pour évaluer la tolérabilité au cabotégravir avant l'administration d'injections de cabotégravir ou en tant que PrEP orale à court terme chez des sujets qui ont manqué une dose administration planifiée de cabotégravir injectable.

Les personnes doivent avoir un test de dépistage du VIH-1 négatif documenté avant de commencer APRETUDE en tant que PrEP pour le VIH-1.

### 4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Les sujets doivent avoir un test de dépistage du VIH-1 négatif documenté, conformément aux directives applicables, avant de commencer APRETUDE.

Avant de commencer APRETUDE, les professionnels de santé doivent minutieusement sélectionner les personnes qui acceptent le schéma posologique des injections requis et conseiller les personnes sur l'importance de l'observance aux visites de doses planifiées pour aider à réduire le risque d'infections par le VIH-1 (voir 4.4 MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

#### **Adultes, adolescents pesants au moins 35 kg**

À la suite d'une discussion avec le sujet, le médecin peut procéder directement à une injection d'APRETUDE, (voir Tableau 2 pour les recommandations posologiques).

Sinon, des comprimés d'APRETUDE peuvent être utilisés en instauration orale avant l'initiation d'une injection d'APRETUDE pour évaluer la tolérance au cabotégravir (voir Tableau 1).

#### ***Instauration orale (Comprimés pelliculés)***

Lorsqu'ils sont utilisés en instauration orale, il est recommandé de prendre les comprimés d'APRETUDE pendant environ un mois (au moins 8 jours) avant l'initiation des injections d'APRETUDE pour évaluer la tolérabilité au cabotégravir.

**Tableau 1 Schéma posologique de l'instauration orale**

	<b>INSTAURATION ORALE</b>
<b>Médicament</b>	<b>Pendant 1 mois (au moins 28 jours), suivi de l'injection d'initiation</b>
Cabotégravir	30 mg une fois par jour

***Suspension injectable à libération prolongée*****Injections d'initiation**

La dose de l'injection d'APRETUDE initial recommandée est une injection intramusculaire unique de 3 mL (600 mg). Si un traitement d'instauration par voie orale a été utilisé, la première injection doit être prévue le dernier jour de l'instauration orale ou dans les 3 jours suivants.

Un mois plus tard, une deuxième injection intramusculaire de 3 mL (600 mg) doit être administrée. La deuxième injection intramusculaire de 3 mL (600 mg) peut être administrée jusqu'à 7 jours avant ou après la date prévue de l'injection.

**Injections d'entretien**

Après la deuxième injection initiale, la dose recommandée d'APRETUDE pour les injections d'entretien est d'une injection intramusculaire unique de 3 mL (600 mg) tous les 2 mois. Les injections peuvent être administrées jusqu'à 7 jours avant ou après la date prévue de l'injection.

**Tableau 2 Schéma posologique intramusculaire recommandé**

	<b>INJECTIONS D'INITIATION (à un intervalle de 1 mois)</b>	<b>INJECTIONS D'ENTRETIEN (à un intervalle de 2 mois)</b>
<b>Produit médicinal</b>	<b>Directement par injection :  Mois 1 et 2  <u>ou</u>  Instauration par voie orale suivant : mois 2 et 3</b>	<b>Deux mois après l'injection d'initiation finale et tous les deux mois par la suite</b>
Cabotégravir	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

***Conduite à tenir en cas d'omission d'une prise***

### Oubli de la prise du comprimé pelliculé d'APRETUDE

Si le sujet oublie de prendre une dose de comprimés d'APRETUDE, il doit la prendre dès que possible.

### Oubli de l'administration d'une suspension injectable à libération prolongée

L'observance au schéma posologique des injections est fortement recommandée.

Les sujets qui oublient une visite d'injection programmée doivent être cliniquement réévalués et un test de dépistage du VIH-1 doit être réalisé pour s'assurer que la reprise de la PrEP est toujours appropriée. Voir le Tableau 3 pour les recommandations posologiques après une injection oubliée.

Si un retard de plus de 7 jours depuis une visite d'injection programmée ne peut pas être évitée, des comprimés d'APRETUDE (30 mg) peuvent être utilisés une fois par jour pour remplacer une visite d'injection programmée. Pour des durées de PrEP orales par APRETUDE supérieures à 2 mois, un schéma alternatif est recommandé.

La première dose de PrEP orale doit être prise 2 mois (+/- 7 jours) après la dernière dose d'injection d'APRETUDE. L'administration des injections doit être prévue pour une reprise au dernier jour de la PrEP orale ou dans les 3 jours suivants, comme recommandé dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Recommandations posologiques des injections après des injections manquées ou après des comprimés d'APRETUDE pour remplacer une injection**

<b>Doses manquées</b>	
<b>Temps écoulé depuis la dernière injection</b>	<b>Recommandations</b>
<b>En cas d'oubli d'une deuxième injection et si le temps écoulé depuis la première injection est :</b>	
≤2 mois	Administrer une injection de 3 mL (600 mg) dès que possible et continuer avec le schéma posologique d'injections tous les 2 mois.
>2 mois	Redémarrer l'injection d'initiation de 3 mL (600 mg) individuelle, suivi d'une deuxième injection d'initiation 3 mL (600 mg) un mois plus tard. Poursuivre ensuite avec le schéma posologique d'injections tous les 2 mois.
<b>En cas d'oubli d'une 3e injection ou d'une injection ultérieure et si le temps</b>	

<b>depuis l'injection précédente est :</b>	
≤3 mois	Administrer une injection de 3 mL (600 mg) dès que possible et continuer avec le schéma posologique d'injections tous les 2 mois.
>3 mois	Redémarrer l'injection d'initiation de 3 mL (600 mg) individuelle, suivi d'une deuxième injection d'initiation 3 mL (600 mg) un mois plus tard. Poursuivre ensuite avec le schéma posologique d'injections tous les 2 mois.

### **Adolescents et enfants**

L'innocuité et l'efficacité d'APRETUDE chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies.

### **Personnes âgées**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées. Il existe des données limitées disponibles sur l'utilisation d'APRETUDE chez des personnes âgées de 65 ans et plus (voir la section 5.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES, Populations de patients particuliers).

### **Insuffisance rénale**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez des personnes présentant une insuffisance rénale légère à sévère et qui ne sont pas sous dialyse (voir la section 5.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES, Populations de patients particuliers).

### **Insuffisance hépatique**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez des personnes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). APRETUDE n'a pas été étudié chez des personnes présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir la section 5.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES, Populations de patients particuliers).

## **Mode d'administration**

### Comprimé pelliculé

Voie orale. Les comprimés d'APRETUDE peuvent être pris avec ou sans nourriture.

### Suspension injectable à libération prolongée

Pour une injection intramusculaire (IM) dans le muscle fessier seulement. Ne pas injecter par voie intraveineuse.

L'injection d'APRETUDE doit être administrée par un professionnel de santé. Pour des instructions sur l'administration, voir le « Mode d'emploi ».

Lors de l'administration d'une injection d'APRETUDE, les professionnels de santé doivent prendre en considération l'Indice de masse corporelle (IMC) du patient pour s'assurer que la longueur de l'aiguille est suffisante pour atteindre les muscles fessiers.

### 4.3 CONTRE-INDICATIONS

APRETUDE est contre-indiqué chez des personnes :

- Présentant un statut VIH-1 inconnu ou positif
- Présentant une hypersensibilité au cabotégravir ou à un des excipients de la formulation des comprimés ou de l'injection.
- Recevant de la rifampicine, de la rifapentine, de la phénytoïne, du phénobarbital, de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine.

### 4.4 MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

#### **Stratégie globale de prévention de l'infection au VIH-1**

APRETUDE n'est pas toujours efficace dans la prévention de l'acquisition du VIH-1 (voir 5.1 Essais cliniques). Le délai pour que la protection soit efficace après avoir débuté le traitement par APRETUDE n'est pas connu.

APRETUDE doit être utilisé dans la prophylaxie pré-exposition uniquement dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection au VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du risque d'infection (par exemple : connaissance du statut sérologique 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 le statut sérologique du VIH est contrôlé négatif (voir rubrique 4.3 CONTRE-INDICATIONS). Pendant la prise d'APRETUDE dans la prophylaxie pré-exposition, le statut sérologique du VIH de ces sujets doit être contrôlé de nouveau à intervalles réguliers (par exemple : conformément aux directives locales, mais pas plus de trois mois d'intervalles).

Les adolescents peuvent bénéficier de visites plus fréquentes et de conseils pour soutenir l'observance du traitement et du calendrier de tests.

Si des symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë sont présents et si l'on suspecte des expositions récentes au VIH-1 (< 1 mois), le statut VIH-1 doit être reconfirmé.

#### **Risque de résistance**

Il existe un risque de développer une résistance à APRETUDE si un sujet acquiert le VIH-1 soit avant ou pendant l'administration d'APRETUDE, ou à la suite d'un arrêt d'APRETUDE, (voir Propriétés de libération prolongée d'une injection d'APRETUDE).

Pour minimiser ce risque, il est essentiel de réévaluer cliniquement les sujets à risque d'acquisition du VIH-1 et de les tester fréquemment pour confirmer un statut sérologique négatif au VIH-1. Les sujets dont la positivité au VIH-1 est suspecté ou confirmé doivent

immédiatement commencer un traitement antirétroviral (TAR).

Des formes alternatives de PrEP doivent être prises en considération suite à un arrêt d'APRETUDE pour ces sujets à risque continu d'acquisition du VIH-1 et initiées dans les 2 mois suivant l'injection finale d'APRETUDE.

### **Propriétés de libération prolongée d'une injection d'APRETUDE**

Des concentrations résiduelles d'une injection d'APRETUDE peuvent rester dans la circulation systémique des sujets pendant des périodes prolongées (jusqu'à 12 mois ou plus), par conséquent, les médecins doivent prendre en compte les caractéristiques de libération prolongée d'APRETUDE lorsque le médicament est arrêté (voir la section 4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS, 4.6 FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT, 4.9 SURDOSAGE).

### **Importance de l'observance**

Les sujets doivent être conseillés périodiquement afin d'adhérer strictement au schéma posologique recommandé d'APRETUDE afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 et le développement potentiel de résistance.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées en association avec d'autres inhibiteurs de l'intégrase. Ces réactions étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique. L'administration de comprimés d'APRETUDE en traitement d'instauration par voie orale a été utilisée dans des études cliniques pour aider à identifier les participants qui peuvent être à risque d'une réaction d'hypersensibilité. Bien qu'aucune réaction n'ait été observée à ce jour en association à APRETUDE, les médecins doivent rester vigilants et doivent arrêter immédiatement APRETUDE et d'autres agents suspectés, dès l'apparition de signes ou symptômes d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie ou angio-œdème). L'état clinique, y compris les transaminases, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré. (Voir la section 4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, 4.3 CONTRE-INDICATIONS, Propriétés à libération prolongée d'une injection d'APRETUDE, Essais cliniques).

### **Hépatotoxicité**

Une hépatotoxicité a été rapportée chez un nombre limité de sujets recevant APRETUDE avec ou sans maladie hépatique préexistante connue (voir section 4.8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Une surveillance clinique et biologique doivent être prises en compte et APRETUDE doit être arrêté si une hépatotoxicité est confirmée et les sujets doivent être pris en charge comme cliniquement indiqué (voir Propriétés à libération prolongée d'APRETUDE injectable).

### **Interactions avec d'autres médicaments**

La prudence est recommandée lors de la prescription concomitante d'APRETUDE et de médicaments pouvant diminuer l'exposition à l'APRETUDE (voir section 4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS).

#### **Utilisation chez des sujets insuffisants hépatiques**

Voir section 4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et Section 5.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES, populations de patients particuliers.

#### **Utilisation chez des sujets insuffisants rénaux**

Voir section 4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et Section 5.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES, populations de patients particuliers.

#### **Utilisation chez des sujets âgés**

Voir section 4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et Section 5.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES, populations de patients particuliers.

#### **Utilisation pédiatrique**

L'innocuité et l'efficacité d'APRETUDE chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies.

#### **Effets sur des tests de laboratoire**

Dans les études HPTN 083 et HPTN 084, une proportion similaire de participants dans les groupes de cabotégravir et fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/ emtricitabine (FTC) a été observée ayant des niveaux de transaminases hépatiques élevées (ALT/AST) et des augmentations maximales après l'inclusion était généralement de Grades 1 et 2. Dans l'étude HPTN 083, le nombre de participants dans les groupes de cabotégravir vs TDF/FTC qui ont connu des niveaux d'ALT maximales après l'inclusion de Grade 3 ou 4 était de 40 (2 %) vs 44 (2 %) et des niveaux d'AST de Grade 3 ou 4 était de 68 (3 %) vs 79 (3 %), respectivement. Dans l'étude HPTN 084, le nombre de participants dans les groupes de cabotégravir vs TDF/FTC qui ont connu des niveaux d'ALT maximales après l'inclusion de Grade 3 ou 4 était de 12 (1 %) vs 18 (1 %) et des niveaux d'AST de Grade 3 ou 4 était de 15 (1 %) vs 14 (1 %), respectivement.

Quelques participants dans les groupes de cabotégravir vs TDF/FTC ont connu des événements indésirables d'augmentations d'AST ou d'ALT qui ont entraîné un arrêt du produit à l'étude. Dans l'étude HPTN 083, le nombre de participants dans les groupes de cabotégravir vs TDF/FTC qui ont arrêté en raison d'une augmentation des ALT était : de 29 (1 %) vs 31 (1 %) et en raison d'une augmentation des AST était de 7 (<1%) vs 8 (<1%), respectivement. Dans l'étude HPTN 084, le nombre de participants dans les groupes de cabotégravir vs TDF/FTC qui ont arrêté en raison d'une augmentation des ALT était de 2 (<1 %) vs 15 (<1 %) et il n'y a eu aucun arrêt en raison d'une augmentation des AST.

## **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 cabotégavir, entraînant ainsi un manque d'efficacité (voir section 4.3 CONTRE-INDICATIONS).

Des simulations utilisant un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) montre qu'aucune interaction cliniquement significative n'est attendue à la suite de la co-administration de cabotégavir avec des médicaments qui inhibent des enzymes UGT.

*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).

Le cabotégavir 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 cabotégavir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments**

*In vivo*, le cabotégavir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Le cabotégavir n'est pas un inhibiteur cliniquement pertinent des enzymes et des transporteurs suivants : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 et UGT2B17, P-gp, BCRP, pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxine (MATE) 1, MATE 2-K, protéine de résistance multimédicamenteuse (MRP) 2 ou MRP4.

*In vitro*, le cabotégavir a inhibé les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 ( $IC_{50}=0,81 \mu M$ ) et OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu M$ ), cependant basé sur le modèle PBPK aucune interaction avec des substrats d'OAT n'est attendue à des concentrations cliniquement pertinentes.

*In vitro*, le cabotégavir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4.

Selon ces données et les résultats des études d'interaction médicamenteuses, le cabotégavir ne devrait pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

D'après le profil d'interaction médicamenteuse clinique et *in vitro*, le cabotégavir 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 cabotégavir injectable. Les données d'interaction médicamenteuse fournies dans le Tableau 4 sont issues d'études sur le cabotégavir oral.

**Tableau 4 Interactions médicamenteuses**

Médicaments concomitant par classe thérapeutique : Dénomination du médicament	Effet sur la concentration de Cabotégravir ou médicament concomitant	Observations cliniques
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	Cabotégravir <input type="checkbox"/> ASC <input type="checkbox"/> 1 % C <sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 4 % C <sub>T</sub> <input type="checkbox"/> 0 %	L'étravirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Ralpivirine	Cabotégravir <input type="checkbox"/> ASC <input type="checkbox"/> 12 % C <sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 5 % C <sub>T</sub> <input type="checkbox"/> 14 %  Ralpivirine <input type="checkbox"/> ASC <input type="checkbox"/> 1 % C <sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 4 % C <sub>T</sub> <input type="checkbox"/> 8 %	La ralpivirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir ou vice versa. Aucune adaptation posologique d'APRETUDE ou de ralpivirine n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés.
Rifampicine	Cabotégravir <input type="checkbox"/> ASC <input type="checkbox"/> 59 % C <sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 0 %	La rifampicine a diminué de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir, ce qui est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique. L'administration concomitante d'APRETUDE et de rifampicine est contre-indiquée.  Les recommandations posologiques en cas d'administration concomitante d'APRETUDE (par voie orale ou injectable) et de rifampicine n'ont pas été établies.
Rifapentine	Cabotégravir <input type="checkbox"/>	La rifapentine est susceptible de diminuer de façon significative les concentrations plasmatiques de cabotégravir ; l'utilisation concomitante est contre-indiquée.
Rifabutine	Cabotégravir <input type="checkbox"/> ASC <input type="checkbox"/> 21 %	Comprimés d'APRETUDE :

	<p>C<sub>max</sub> <input type="checkbox"/> 17 %  C<sub>T</sub> <input type="checkbox"/> 8 %</p>	<p>La rifabutine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p> <p>Injection d'APRETUDE :</p> <p>Lorsque la rifabutine est démarrée avant ou de façon concomitante avec la première injection d'initiation d'APRETUDE, le schéma posologique recommandé d'APRETUDE est d'une injection de 3 mL (600 mg) suivi 2 semaines plus tard d'une deuxième injection d'initiation de 3 mL (600 mg) et mensuellement, par la suite, tout en prenant de la rifabutine.</p> <p>Lorsque la rifabutine est démarrée au moment de la deuxième injection d'initiation ou plus tard, le schéma posologique recommandé est de 3 mL (600 mg) mensuellement, tout en prenant de la rifabutine.</p> <p>Après l'arrêt de la rifabutine, le schéma posologique recommandé d'APRETUDE est de 3 mL (600 mg) tous les 2 mois.</p>
<p>Anticonvulsivants :  Carbamazépine  Oxcarbazépine  Phénytoïne  Phénobarbital</p>	<p>Cabotégravir <input type="checkbox"/></p>	<p>Les inducteurs métaboliques sont susceptibles de diminuer de façon significative les concentrations plasmatiques de cabotégravir. L'utilisation concomitante est contre-indiquée.</p>
<p>Antiacides (par exemple magnésium, calcium ou aluminium)</p>	<p>Cabotégravir <input type="checkbox"/></p>	<p>Comprimés d'APRETUDE :</p> <p>L'administration concomitante de compléments antiacides peut potentiellement diminuer l'absorption orale du cabotégravir et n'a pas été étudiée.</p> <p>Il est recommandé d'administrer les antiacides contenant des cations</p>

		<p>polyvalents au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise de cabotégravir.</p> <p>Injection d'APRETUDE :</p> <p>Une interaction n'est pas pertinente par suite d'une administration parentérale.</p>
<p>Contraceptifs oraux</p> <p>Éthinylestradiol (EE) et lévonorgestrel</p>	<p>EE <input type="checkbox"/></p> <p>ASC <input type="checkbox"/> 2 %</p> <p>Cmax <input type="checkbox"/> 8 %</p> <p>Ct <input type="checkbox"/> 0 %</p> <p>LNG <input type="checkbox"/></p>	<p>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</p>

## 4.6 FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

### Effets sur la 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.

Le cabotégravir lorsqu'il est administré par voie orale à des rats mâles et femelles à 1 000 mg/kg/jour (>30 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] de 30 mg oraux ou une dose intramusculaire (IM) de 400 mg) jusqu'à 26 semaines n'a pas provoqué d'effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles ou femelles ou la spermatogenèse. Aucun effet fonctionnel sur l'accouplement mâle ou femelle ou sur la fertilité n'a été observé chez les rats recevant du cabotégravir à des doses jusqu'à 1 000 mg/kg/jour.

### Utilisation lors de la grossesse

#### (Grossesse de Catégorie B1)

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

APRETUDE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque pour le fœtus.

Le cabotégravir a été détecté dans la circulation systémique jusqu'à 12 mois voire plus après une injection, par conséquent, il faut prendre en considération le potentiel d'une exposition du fœtus pendant la grossesse (voir section 4.4 MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

Le cabotégravir a traversé le placenta chez des rates gestantes et a pu être détecté dans les tissus du fœtus. Le cabotégravir n'a pas été tératogène lors des études chez les rats à des doses jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (>30 fois l'exposition chez l'Homme à la DMRH de 30 mg par voie orale ou une dose de 400 mg par IM), mais a provoqué un retard dans la mise bas qui a été associé à une réduction de la survie et de la viabilité de la progéniture de rats ; il n'y a eu aucun effet sur la survie à la naissance lorsque les fœtus naissaient par césarienne. Des expositions à la DSENO étaient d'au moins 11 fois l'exposition chez les hommes à la DMRH de 30 mg par voie orale ou une dose de 400 mg par voie IM. La pertinence de ces données pour la grossesse chez la femme est inconnue.

#### **Utilisation pendant l'allaitement**

Sur la base des données obtenues chez l'animal, il est attendu que le cabotégravir soit excrété dans le lait maternel, bien que cela n'ait pas été confirmé chez l'Homme. Le cabotégravir peut être présent dans le lait humain jusqu'à 12 mois ou plus après la dernière injection de cabotégravir.

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

### **4.7 EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES**

Aucune étude n'a été menée pour rechercher l'effet du cabotégravir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du sujet et le profil des événements indésirables de l'APRETUDE 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**

#### **Données d'essai clinique**

L'évaluation de l'innocuité d'APRETUDE est basée sur deux études cliniques de Phase III ; HPTN 083 et HPTN 084. Dans l'étude HPTN 083, le temps médian sur le produit de l'étude en aveugle était de 65 semaines et 2 jours (1 jour à 156 semaines et 1 jour), avec une exposition orale au cabotégravir de 3 270 personnes-années. Dans l'étude HPTN 084, le temps médian sur le produit de l'étude en aveugle était de 64 semaines et 1 jours (1 jour à 153 semaines et 1 jour), avec une exposition orale au cabotégravir de 1 920 personnes-années.

#### **Événements indésirables**

Les événements indésirables les plus fréquents signalés supérieurs à 10 % des participants dans tout groupe de traitement de l'étude HPTN 083 ou HPTN 083 sont présentés dans le Tableau 5.

#### **Tableau 5 Événements indésirables les plus fréquents (Signalés chez ≥10 % des Participants dans tout groupe de traitement dans l'étude HPTN 083 ou HPTN 084)<sup>1</sup> par terme préférentiel**

<sup>1</sup> Pendant la phase d'injection et orale en aveugle de l'étude

Les Pts sont en ordre décroissant de fréquence, basés sur le bras CAB de l'étude HPTN 083.

### **Effets indésirables du médicament (EIM)**

Les EIM énumérés comprennent ceux attribuables à des formulations orales ou injectables d'APRETUDE. Lorsque les fréquences diffèrent entre les études HPTN 083 et 084, la catégorie de fréquence la plus élevée est rapportée.

Les EIM les plus fréquemment signalés dans l'étude HPTN 083 étaient : Réactions au site d'injection (RSI) (82 %), céphalée (17 %) et diarrhée (14 %).

Les EIM les plus fréquemment signalés dans l'étude HPTN 084 étaient : Réactions au site d'injection (RSI) (38 %), céphalée (23 %) et augmentation des transaminases (19 %).

Les EIM identifiés dans ces études sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence MedDRA. Les fréquences sont définies de la manière suivante : 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 ( $< 1/10\ 000$ ) y compris des signalements isolés.

**Tableau 6 Effets indésirables<sup>1</sup>**

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Troubles psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux Insomnie Dépression
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Étourdissements
	Peu fréquent	Réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Nausées Douleurs abdominales <sup>2</sup> Flatulence Vomissement
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des transaminases
	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée <sup>3</sup>
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie <sup>4</sup> Réactions au site d'injection <sup>5</sup> (douleur et sensibilité, nodule, induration)
	Fréquent	Réactions au site d'injection <sup>5</sup> (enflure, ecchymose, érythème, chaleur, prurit, anesthésie) Fatigue

		Malaise
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection <sup>5</sup> (hématome, décoloration, abcès)
Investigations	Peu fréquent	Prise de poids

<sup>1</sup>La fréquence des effets indésirables identifiés est basée sur tous les cas rapportés de survenue d'événements 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 terme préférentiel MedDRA suivant : douleur de la partie supérieure de l'abdomen.

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

<sup>4</sup>La fièvre inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : fièvre et sensation de chaud. La majorité des cas de fièvre ont été rapportés dans la semaine suivant les injections.

<sup>5</sup>Les RSI listées dans le tableau ont été observées chez 2 participants ou plus.

### **Réactions locales au site d'injection**

Dans l'étude HPTN 083, 2 % des participants ont arrêté APRETUDE en raison de réactions au site d'injection (RSI).

Sur les 20 286 injections, 8 900 RSI ont été rapportées.

Un total de 2 117 participants a reçu au moins une injection. Sur les 1 740 (82 %) participants qui ont connu au moins une RSI, la gravité maximale des RSI rapportées étaient légère (Grade 1, 34 % des participants), modérée (Grade 2, 46 % des participants) ou sévère (Grade 3, 3 % des participants). Aucun participant n'a connu de RSI de Grade 4. La durée médiane des événements de RSI globale était de 4 jours. La proportion des participants rapportant des RSI à chaque visite et la gravité des RSI a diminué au fil du temps.

Dans l'étude HPTN 084, aucun participant n'a arrêté APRETUDE en raison de RSI.

Sur les 13 068 injections, 1 171 RSI ont été rapportées.

Un total de 1 519 participants a reçu au moins une injection. Sur les 578 (38 %) participants qui ont connu au moins une RSI, la gravité maximale des RSI rapportées étaient légère (Grade 1, 25 % des participants), modérée (Grade 2, 13 % des participants) ou sévère (Grade 3, 1 % des participants). Aucun participant n'a connu de RSI de Grade 4. La durée médiane des événements de RSI globale était de 8 jours. La proportion des participants rapportant des RSI à chaque visite et la gravité des RSI a généralement diminué au fil du temps.



### **Prise de poids**

Aux semaines 41 et 97 dans l'étude HPTN 083, les participants qui ont reçu APRETUDE ont pris en médiane 1,2 kg (IQR -1,0, 3,5 ; n=1623) et 2,1 kg (IQR ; -0,9, 5,9 n=601) de poids par rapport au début, respectivement ; ceux dans le groupe du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/émtricitabine (FTC) ont pris en médiane 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) et 1,0 kg (IQR ; -1,9, 4,0 n=598) par rapport au début, respectivement.

Aux semaines 41 et 97 dans l'étude HPTN 084, les participants qui ont reçu APRETUDE ont pris en médiane 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0 ; n=1151) et 4,0 kg (IQR ; 0,0, 8,0 n=216) de poids par rapport au début, respectivement ; ceux dans le groupe du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/émtricitabine (FTC) ont pris en médiane 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) et 3,0 kg (IQR ; -1,0, 6,0 n=218) par rapport au début, respectivement.

### **Expérience en essais cliniques chez les adolescents**

Chez les adolescents recevant de l'APRETUDE en tant que PrEP pour le VIH-1, les données d'innocuité étaient comparables aux données d'innocuité rapportées chez les adultes recevant de l'APRETUDE en tant que PrEP pour le VIH-1 (voir section 5.1 PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES, Essais cliniques).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

Déclarer les effets indésirables suspectés après l'enregistrement du médicament est important. Cela permet de vérifier en permanence le rapport bénéfice / risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté sur [www.tga.gov.au/reporting-problems](http://www.tga.gov.au/reporting-problems).

## **4.9 SURDOSAGE**

### **Symptômes et signes**

Il n'y a actuellement aucune expérience en matière de surdosage d'APRETUDE.

### **Traitement**

Il n'y a actuellement aucun traitement spécifique en cas de surdosage d'APRETUDE. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement d'appoint et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate, si nécessaire.

Toute prise en charge supplémentaire doit reposer sur l'indication clinique ou sur les recommandations du centre antipoison national, le cas échéant.

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 par injection doit prendre en compte l'exposition prolongée au médicament à la suite d'une injection (voir section 4.4 Mises en garde et précautions d'EMPLOI).

Pour des informations sur la prise en charge d'un surdosage, contacter le Centre d'informations antipoison au 13 11 26 (Australie).

## 5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

#### Mécanisme d'action

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

*Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux*  
Dans des études d'association *in vitro*, le cabotégravir a eu des effets antirétroviraux synergétiques faibles avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (lamivudine, fumarate de ténofovir disoproxil, emtricitabine) et des effets additifs avec l'inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, rilpivirine.

*Effet du Sérum Humain et des Protéines sériques*  
Des études *in vitro* ont révélé une variation d'un facteur de 408 de la CI<sub>50</sub> du cabotégravir en présence de sérum humain pur à 100 % (méthode par extrapolation) et la CI<sub>50</sub> ajustée pour les protéines (CI<sub>50</sub>-AP) a été estimée à 102 nM dans les cellules MT4.

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

Parmi les mutants résistant à l'intégrase connus testés, une légère résistance (résistance d'un facteur  $\geq 5$  mais  $< 10$ ) a été observée avec E92Q/N155H, G118R, G140S/Q148H, Y143H/N155H, Q148K, Q148R, T66K/L74M et G140S/Q148K. Une résistance élevée (résistance d'un facteur  $\geq 10$ ) a été observée avec E138K/Q148K, V72I/E138K/Q148K, E138K/Q148R, E138K/G140S/Q148R, L74M/V75A/G140S/Q148H, G140C/Q148R, Q148R/N155H et G140S/Q148R.

*Résistance in vivo*

## HPTN 083

Dans l'analyse primaire de l'étude HPTN 083, il y a eu 13 infections incidentes sur le bras du cabotégravir et 39 infections incidentes sur le bras du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/émtricitabine (FTC). Dans le bras du cabotégravir, 5 infections incidentes sont survenues lors de la réception des injections de cabotégravir dans le cadre d'une PrEP, parmi lesquelles 4 participants ont reçu des injections à temps et 1 participant a reçu une injection en retard. Cinq infections incidentes sont survenues  $\geq 6$  mois après la dernière dose de cabotégravir dans le cadre d'une PrEP. Trois infections incidentes sont survenues pendant la période d'instauration par voie orale.

Des génotypes et phénotypes du VIH-1 ont été intentés à la première visite lorsque la charge virale du VIH était  $>500$  copies/mL. Sur les infections incidentes dans le bras du cabotégravir, 4 participants ont présenté des mutations de résistance aux ITBI. Dans le bras TDF/FTC, les 4 participants présentant une résistance aux INTI (dont 3 qui ont présenté une résistance multi-classe) comprenaient 3 présentant une M184V/I et un présentant une K65R.

Aucun des 5 participants qui ont été infectés après une interruption prolongée de l'administration de cabotégravir ont présenté une mutation de résistance aux ITBI. Ni le génotype ni le phénotype n'a pu être généré pour un des 5 participants, avec simplement 770 copies/mL d'ARN-VIH-1. Le phénotype de l'intégrase n'a pas pu être généré pour un des 4 participants restants. Les 3 participants restants ont conservé une sensibilité aux ITBI.

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

Cinq participants ont acquis le VIH-1, malgré des injections de cabotégravir à temps pour 4 participants et une injection en retard pour un participant. Deux participants ont présenté des charges virales trop faibles à analyser. Le troisième participant n'a présenté aucune mutation de résistance aux ITBI lors de la première visite virémique (semaine 17) mais n'a pas présenté de R263K 112 et 117 jours plus tard. Alors que le phénotype n'a pas pu être déterminé 112 jours plus tard, le phénotype du jour 117 a montré que ce virus était sensible au cabotégravir (indice de résistance=2,32) et au dolutégravir (indice de résistance=2,29). Le quatrième participant a présenté des mutations de résistance aux ITBI G140A et Q148R. Le phénotype a montré une résistance au cabotégravir (indice de résistance=13) mais une sensibilité au dolutégravir (indice de résistance=2,09). Le cinquième participant n'a présenté de mutation de résistance aux ITBI.

En plus des 13 infections incidentes, un autre participant a été infecté par le VIH-1 à l'inclusion et n'a pas présenté de mutation de résistance aux ITBI à ce moment-là, mais, 60 jours plus tard, une mutation aux ITBI E138K et Q148K a été détectée. Un phénotype n'a pas pu être généré.

Suite à l'analyse primaire, un test virologique rétrospectif étendu a été réalisé pour mieux caractériser le temps des infections par le VIH-1. Par conséquent, un des 13 infections

incidentes chez un participant recevant des injections à temps de cabotégravir a été déterminée comme étant une infection prévalente.

#### *HPTN 084*

Dans l'analyse primaire de l'étude HPTN 084, il y a eu 4 infections incidentes sur le bras du cabotégravir et 36 infections incidentes sur le bras du TDF/FTC.

Dans le bras du cabotégravir, 2 infections incidentes sont survenues lors de l'administration d'injections, un participant a eu 3 injections de cabotégravir en retard et les deux n'ont pas respecté le cabotégravir oral.

Deux infections incidentes sont survenues après la dernière dose de cabotégravir oral ; les deux participants n'ont pas respecté le cabotégravir oral. La première visite positive au VIH est survenue 11 semaines environ après l'inclusion d'un participant et 57 semaines après l'inclusion pour l'autre.

Un génotype du VIH a été intenté à la première visite lorsque la charge virale du VIH était >500 copies/mL (première visite virémique). Les résultats du génotype du VIH étaient disponibles pour 3 des 4 participants au bras du cabotégravir. Aucune mutation de résistance aux ITBI majeure n'a été détectée.

Les résultats du génotype du VIH étaient disponibles pour 33 des 36 infections incidentes du groupe TDF/FTC. Un participant a présenté une mutation des INTI majeure (M184V) ; ce participant a également présenté une résistance aux INNTI avec la mutation K103N. Neuf autres participants ont présenté une résistance aux INNTI (7 en ont présenté une à K103N, seul ou avec E138A ou P225H ; 1 en a présenté une à K101E seul ; 1 en a présenté une à E138K seul).

Suite à l'analyse primaire, un test virologique rétrospectif étendu a été réalisé pour mieux caractériser le temps des infections par le VIH-1. Par conséquent, 1 des 4 infections incidentes au HIV-1 chez des participants recevant du cabotégravir a été déterminée comme étant une infection prévalente.

#### **Effets sur l'électrocardiogramme**

Dans une étude croisée randomisée et contrôlée par placebo comportant trois intervalles, 42 sujets sains ont été randomisés dans 6 séquences aléatoires et ont reçu soit trois doses orales de placebo, soit trois doses orales de 150 mg de cabotégravir à intervalles de 12 heures (la  $C_{max}$  moyenne à l'équilibre était environ 2,8, 5,4 et 5,6 fois supérieure à la dose orale de 30 mg 1x par jour et à la dose de 600 mg pour l'injection de cabotégravir tous les 2 mois, respectivement), soit une dose unique de 400 mg de moxifloxacine (contrôle actif). Après ajustement en fonction de la valeur initiale et du placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTc après correction selon la méthode de Fridericia (QTcF) était de 2,62 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 90 %:5,26 ms). Le cabotégravir n'a pas causé d'allongement de l'intervalle QTc pendant la période de 24 h suivant son administration.

#### **Essais cliniques**

##### Efficacité clinique

L'efficacité d'APRETUDE pour réduire le risque d'acquisition d'une infection par le VIH-1 a été évalué dans deux études contrôlées, à deux bras, multi-sites, en double aveugle randomisées (1:1) HPTN 083 chez des femmes transgenres et des hommes non infectés qui ont eu des relations sexuelles avec des hommes et ont fourni des preuves du

comportement à haut risque pour une infection par le VIH-1 et HPTN 084 chez des femmes cisgenres non infectées à risque d'acquisition du VIH-1. L'efficacité d'APRETUDE a été comparé à du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/ emtricitabine (FTC) par voie orale.

Les participants randomisés ont reçu une dose d'instauration par voie orale d'APRETUDE avec un comprimé de 30 mg d'APRETUDE et un placebo par jour, pendant 5 semaines, suivi d'une injection intramusculaire (IM) d'APRETUDE (injection unique de 600 mg [3 mL] au mois 1, 2 et tous les 2 mois par la suite et un comprimé de placebo par jour. Les participants randomisés ont reçu du TDF/FTC par voie orale TDF 300 mg/FTC 200 mg et un placebo pendant 5 semaines, suivi d'une injection (IM) de placebo et TDF 300 mg/FTC 200 mg par jour (3 mL, émulsion lipidique injectable à 20 % au mois 1, 2 et tous les 2 mois par la suite).

### HPTN 083

Dans l'étude HPTN 083, une étude de non-infériorité, 4 566 hommes cisgenres et femmes transgenres qui ont eu des relations sexuelles avec des hommes, ont été randomisés 1:1 et ont reçu soit du cabotégavir (n=2281) ou du TDF/FTC (n=2285) comme médicament à l'étude en aveugle jusqu'à la semaine 153.

Au début, l'âge médian des participants étaient de 26 ans, 12 % étaient des femmes transgenres, 72 % étaient non-blanches et 67 % avaient moins de 30 ans.

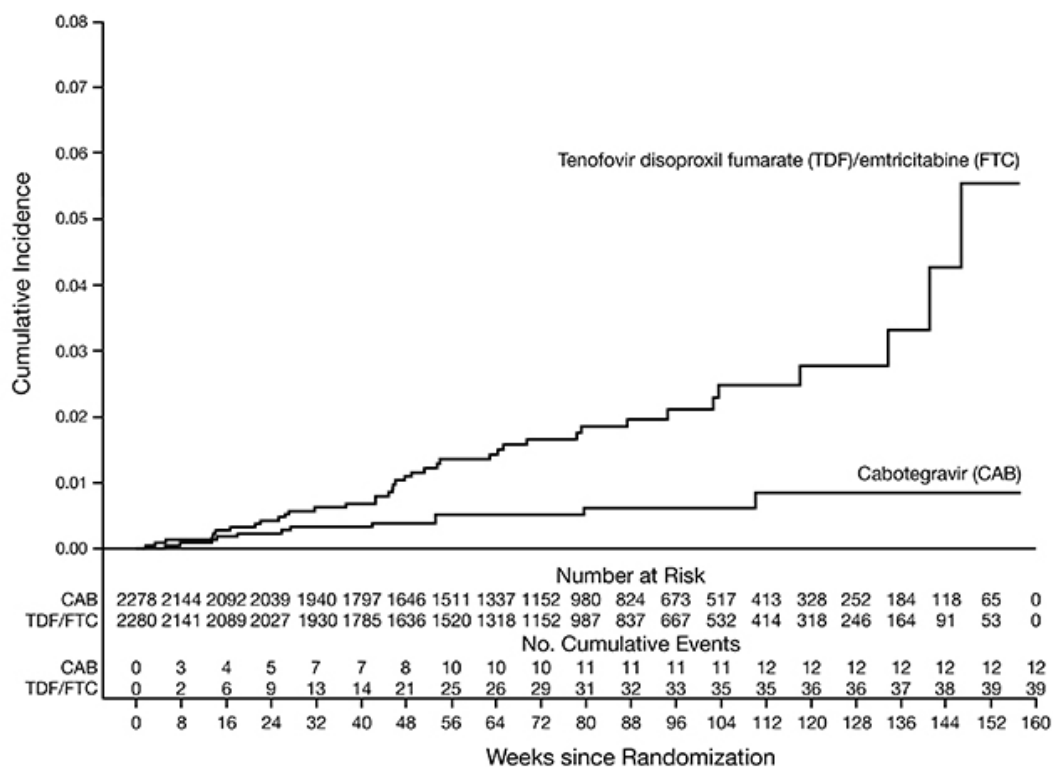
Le critère d'évaluation principal était le taux des infections incidentes au VIH parmi les participants randomisés pour des comprimés d'APRETUDE et des injections d'APRETUDE comparés au TDF/FTC par voie orale (corrigé pour un arrêt précoce). L'analyse primaire a démontré la supériorité d'APRETUDE comparé à TDF/FTC avec une réduction de 66 % du risque d'acquisition d'une infection incidente au VIH, un taux de rapport de risque (95 % IC) 0,34 (0,18, 0,62) ; d'autres tests ont révélé une des infections sous cabotégavir comme étant prévalente donnant ensuite une réduction de 69 % dans le risque d'une infection incidente relative au TDF/FTC (voir Tableau 7).

**Tableau 7 \_Critère principal d'évaluation de l'efficacité : Comparaison des taux d'infections incidentes au VIH pendant une phase randomisée dans HPTN 083 (mITT, test virologique rétrospectif étendu)**

	<b>Cabotégavir (N = 2 278)</b>	<b>TDF/FDC (N = 2 281)</b>	<b>Supériorité valeur de p.</b>
Personnes-années	3 211	3 193	
Infections au VIH-1 (taux d'incidence pour 100 personnes-années)	12 <sup>a</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Rapport de risque (95 % IC)	0,31 (0,16, 0,58)		<i>P</i> = 0,0003

<sup>a</sup> Suite à l'analyse primaire, un test virologique rétrospectif étendu a été réalisé pour mieux caractériser le temps des infections par le VIH-1. Par conséquent, 1 des 13 infections incidentes au HIV-1 chez des participants recevant de l'APRETUDE a été déterminée comme étant une infection prévalente. Le rapport de risque (95 % IC) de l'analyse primaire est de 0,34 (0,18, 0,62).

**Figure 1. Incidence cumulative des Infections à VIH dans HPTN 083**



Les résultats de toutes les analyses de sous-groupes étaient cohérents avec l'effet de protection global, avec un taux plus faible des infections incidentes au HIV-1 observées pour des participants randomisés pour APRETUDE comparés à des participants randomisés pour TDF/FTC (voir Tableau 8).

**Tableau 8. Taux d'infections incidentes au VIH-1 par sous-groupe dans HPTN 083 (mITT, test virologique rétrospectif étendu)**

Sous-groupe	Cabotégravir incidence pour 100 personnes-années	Cabotégravir personnes-années	TDF/FTC incidence pour 100 personnes-années	TDF/FTC personnes-années	RH (95 % IC)
<b>Âge</b>					
<30 ans	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15, 0,59)
≥30 ans	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08, 1,84)
<b>Sexe</b>					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
<b>Origine ethnique (USA)</b>					
Noir	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Non-noir	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
<b>Région</b>					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07, 0,60)
Amérique latine	0,49	1020	1,09	1011	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)

MSM = hommes cisgenres ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

TGW = femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

#### *HPTN 084*

Dans l'étude HPTN 084, une étude de supériorité, 3 224 femmes cisgenres ont été randomisées 1:1 et ont reçu soit du cabotégravir (n=1613) ou du TDF/FTC (n=1610) comme médicament à l'étude en aveugle jusqu'à la semaine 153.

Au début, l'âge médian des participantes étaient de 25 ans, >99 % étaient non-blanches, >99 % étaient des femmes cisgenres et 49 % avaient moins de 25 ans.

Le critère d'évaluation principal était le taux des infections incidentes au VIH parmi les participants randomisés pour des comprimés d'APREUDE et des injections d'APREUDE comparés au TDF/FTC par voie orale (corrigé pour un arrêt précoce). L'analyse primaire a démontré la supériorité d'APREUDE comparé à TDF/FTC avec une réduction de 88 % du risque d'acquisition d'une infection incidente au VIH, un taux de rapport de risque (95 % IC) 0,12 (0,05, 0,31) ; d'autres tests ont révélé une des infections sous APREUDE comme étant prévalente donnant ensuite une réduction de 90 % dans le risque d'une infection incidente au HIV-1 relative au TDF/FTC (voir Tableau 9).

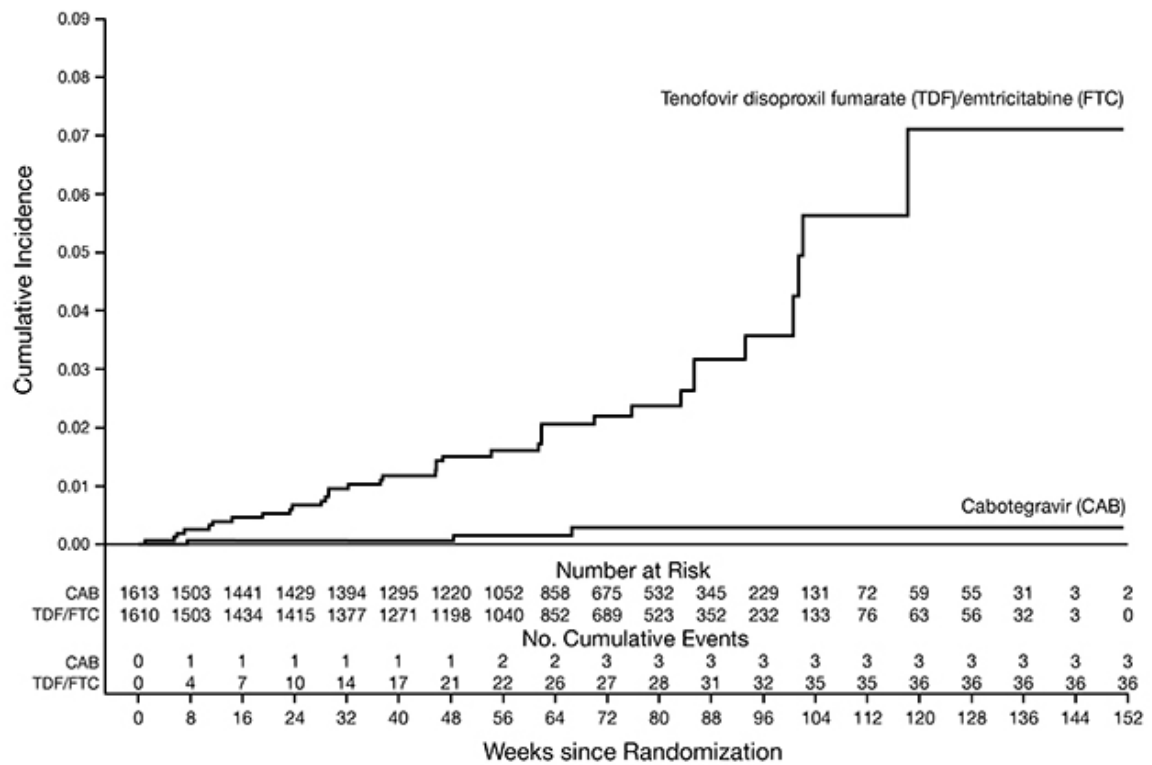
**Tableau 9 Critère principal d'évaluation de l'efficacité dans HPTN 084 : Comparaison des taux d'infections incidentes au VIH pendant une phase randomisée (mITT, test virologique rétrospectif étendu)**

	<b>Cabotégravir (N = 1613)</b>	<b>TDF/FDC (N = 1610)</b>	<b>Supériorité valeur de p.</b>
<u>Personnes-années</u>	1960	1946	
Infections incidentes au VIH-1 (taux d'incidence pour 100 personnes-années)	3 <sup>a</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Rapport de risque (95 % IC)	0,10 (0,04, 0,27)		P<0,0001

<sup>a</sup> Suite à l'analyse primaire, un test virologique rétrospectif étendu a été réalisé pour mieux caractériser le temps des infections par le VIH-1. Par conséquent, 1 des 4 infections incidentes au HIV-1 chez des participants recevant de l'APRETUDE a été déterminée comme étant une infection prévalente. Le rapport de risque original corrigé pour un arrêt précoce (95 % IC) de l'analyse primaire est de 0,12 (0,05, 0,31).



**Figure 2. Incidence cumulative des Infections à VIH dans HPTN 084**



Les résultats des analyses de sous-groupes pré-planifiées étaient cohérents avec l'effet de protection global, avec un taux plus faible des infections incidentes au HIV-1, infections observées pour des participants randomisés pour APREUDE comparés à des participants randomisés pour TDF/FTC (voir Tableau 10).

**Tableau 10 Taux d'infections incidentes au VIH-1 par sous-groupe dans HPTN 084 (mITT, test virologique rétrospectif étendu)**

Sous-groupe	Cabotégravir Incidence pour 100 personnes-années	Cabotégravir personnes-années	TDF/FTC Incidence pour 100 personnes-années	TDF/FTC personnes-années	Rapport de risque (95 % IC)
<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>Indice de masse corporelle</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)

### *Adolescents*

L'innocuité et l'efficacité d'APRETUDE dans le cadre d'une PrEP pour le VIH-1 chez des adolescents à risque âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 35 kg sont soutenues par des données provenant de 2 essais adéquats et bien contrôlés d'APRETUDE pour une PrEP pour le VIH-1 chez des adultes avec des données pharmacocinétiques et d'innocuité supplémentaires provenant d'études chez des adultes infectés par le VIH-1 qui ont été randomisés pour du CABENUVA (suspensions injectables à libération prolongée de cabotégravir et rilpivirine), et chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 à qui ont été administrés des composants séparés de CABENUVA en plus de leur traitement antiretroviral actuel (voir section 4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, section 4.8 EFFETS INDÉSIRABLES, section 5.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES).

## **5.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES**

### Comprimés pelliculés

Les propriétés pharmacocinétiques du cabotégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du cabotégravir est modérée à élevée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le coefficient de variabilité inter-individuelle CV<sub>b</sub> % pour l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>tau</sub> se situait entre 34 et 91 % dans les études chez les sujets sains. La variabilité intra-individuelle (CV<sub>w</sub> %) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

## Suspension injectable à libération prolongée

Les propriétés pharmacocinétiques du cabotégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du cabotégravir est modérée à élevée. Dans les études de phase III menées chez des sujets infectés par le VIH, le coefficient de variabilité inter-individuelle CVb % pour la  $C_{\text{tau}}$  se situait entre 39 et 48 %. Une plage de variabilité inter-individuelle plus élevée allant de 65 à 76 % a été observée avec l'administration d'une dose unique d'une injection de cabotégravir à action prolongée.

**Tableau 11. Paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour, et des injections intramusculaires d'initiation et d'entretien tous les 2 mois**

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5e ; 95e percentile) <sup>a</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (µ·h/mL)	C <sub>max</sub> (µ/mL)	C <sub>tau</sub> (µ/mL)
Instauration par voie orale <sup>c</sup>	30 mg une fois par jour	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Injection initiale <sup>d</sup>	600 mg IM Dose initiale	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Injection tous les 2 mois <sup>e</sup>	600 mg IM Tous les 2 mois	3 764 (2 431, 5 857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

<sup>A</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont basées sur des estimations individuelles post-hoc à partir de modèles pharmacocinétiques de population pour des patients dans des études de traitement de Phase III des études de traitement du VIH.

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

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

<sup>d</sup> Les valeurs de C<sub>max</sub> de l'injection initiale sont attribuées à la posologie orale car l'injection initiale a été administrée le jour de la prise de la dernière dose orale), tandis que les valeurs de l'ASC<sub>(0-tau)</sub> et C<sub>tau</sub> sont attribuées à l'injection initiale. En cas d'administration sans instauration orale à des destinataires infectés par le VIH (n = 110), la moyenne géométrique du cabotégravir observée (5e/95e percentile) de la C<sub>max</sub> (1 semaine après la première injection) était de 1,89 µg/ml (0,438, 5,69) et celle de la C<sub>tau</sub> de 1,43 µg/ml (0,403, 3,90).

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

## **Absorption**

### Comprimés pelliculés

Le cabotégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T<sub>max</sub> médian à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimée. La linéarité de la pharmacocinétique du cabotégravir dépend de la dose et de la formulation. Par suite d'une administration orale avec une formulation par comprimés, la pharmacocinétique du cabotégravir était proportionnelle à la dose à légèrement inférieure que proportionnelle pour une dose de 5 mg à 60 mg. Avec une posologie d'une fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 7 jours.

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

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

### Suspension injectable à libération prolongée

Une injection de cabotégravir montre une pharmacocinétique limitée de l'absorption car le cabotégravir est lentement absorbé dans la circulation systémique depuis le muscle fessier entraînant des concentrations plasmatiques prolongées. Suite à une dose intramusculaire de 600 mg, les concentrations plasmatiques de cabotégravir sont détectables le premier jour avec des concentrations médianes de cabotégravir à 4 heures après la dose de 0,290 mg/mL, qui est supérieure à une PA-IC<sub>90</sub> *in-vitro* de 0,166 mg/mL, et atteignent une concentration plasmatique maximale avec un Tmax médian de 7 jours. Les concentrations cibles sont atteintes suite à une injection IM initiale (voir Tableau 1). Le cabotégravir a été détecté dans le plasma jusqu'à 52 semaines ou plus longtemps après l'administration d'une seule injection.

L'exposition plasmatique du CAB augmente en proportion ou légèrement moins qu'en proportion à une dose suite à une injection IM unique ou répétée de doses allant de 100 à 800 mg.

### **Distribution**

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

La présence de cabotégravir a été décelée dans les voies génitales féminines et masculines suite à une injection IM unique de 3 mL (600 mg), comme observé dans une étude chez des participants sains. Les concentrations médianes de cabotégravir au jour 3 (l'échantillon PK de tissus le plus précoce) étaient de 0,49 mg/mL dans le tissu cervical, de 0,29 mg/mL dans le liquide cervicovaginal, de 0,37 mg/mL dans le tissu vaginal, de 0,32 mg/mL dans le tissu rectal et de 0,69 mg/mL dans le liquide rectal, qui sont supérieurs à la PA-IC<sub>90</sub> *in vitro*.

### **Métabolisme**

Le cabotégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Le cabotégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; il représente >90 % du radiocarbone plasmatique total. Après administration orale, le cabotégravir est principalement éliminé par métabolisation chez l'être humain ; l'élimination rénale du cabotégravir inchangé est faible (<1 % de la dose). Quarante-sept pour cent de la dose totale administrée par voie orale sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces. On ignore dans quelle mesure cela est dû à la non-absorption du médicament ou à l'excrétion biliaire du glucurononconjugué, 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 métabolite de l'acide glucuronique était également présent dans certains échantillons de bile duodénale, mais pas dans tous. Vingt-sept pour cent de la dose totale administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine, principalement sous la forme d'un glucuronoconjugué (75 % de la substance radioactive retrouvée dans l'urine ; 20 % de la dose totale).

## **Excrétion**

### Comprimés pelliculés

Le cabotégravir a une demi-vie terminale moyenne de 41 h et une clairance apparente (Cl/F) de 0,21 L/h observée suite à l'administration par voie orale chez des sujets sains.

### Suspension injectable à libération prolongée

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

## **Populations de patients particuliers**

### Sexe

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au cabotégravir. De plus, aucune différence cliniquement pertinente dans les concentrations plasmatiques de cabotégravir n'a été observée dans l'étude HPTN 083 par sexe, y compris les hommes cisgenres et les femmes transgenres avec ou sans utilisation d'une hormonothérapie de transition. 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.

### 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 (âgés de plus de 12 ans à moins de 18 ans)

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune différence cliniquement pertinente entre les participants adolescents infectés par le VIH-1 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 pour des adolescents pesants au moins 35 kg.

**Tableau 12. Paramètres pharmacocinétiques prédits à la suite de l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour, et des 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 (5e ; 95e 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	193 (106, 346)	14,4 (8,02, 25,5)	5,79 (2,48, 12,6)
Injection initiale <sup>d</sup>	600 mg IM Dose initiale	2123 (881, 4938)	11,2 (5,63, 21,5)	1,84 (0,64, 4,52)
Injection tous les 2 mois <sup>e</sup>	600 mg IM Tous les 2 mois	4871 (2827, 8232)	7,23 (3,76, 14,1)	2,01 (0,64, 4,73)

<sup>a</sup> Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont issues d'un modèle de simulation de la pharmacocinétique

de population appliqué à une population virtuelle d'adolescents infectés par le VIH-1 pesant de 35 à 156 kg

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

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

<sup>d</sup> Les valeurs de C<sub>max</sub> de l'injection initiale sont attribuées à la posologie orale car l'injection initiale a été administrée le jour de la prise de la dernière dose orale), tandis que les valeurs de l'ASC<sub>(0-tau)</sub> et C<sub>tau</sub> sont attribuées à l'injection initiale.

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

### Enfants

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

### Personnes âgées

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 personnes 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 (CICr < 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 à sévère (non dialysés). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les patients dialysés.

### Insuffisance hépatique

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou 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.

#### Sujets infectés par le VHB et le VHC

Aucune donnée n'est disponible sur le cabotégravir chez des sujets infectés par le VHB et le VHC dans des études sur la PrEP.

#### Polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme des médicaments

Selon une méta-analyse de données recueillies 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 des sujets infectés par le VIH porteurs de génotypes de l'UGT1A1 associés à un métabolisme lent du cabotégravir ont été multipliées en moyenne par un facteur de 1,2 après l'administration de cabotégravir injectable, versus 1,38 en moyenne après administration de la forme orale du médicament. Ceci concorde avec l'augmentation d'un facteur 1,3 à 1,5 en moyenne de l'ASC, de la  $C_{max}$  et de la  $C_{tau}$  à l'état d'équilibre du cabotégravir, mesurée à la fois chez les sujets sains et les sujets infectés par le VIH après administration de la forme orale. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Les polymorphismes de l'UGT1A9 n'étaient pas associés à des divergences des propriétés pharmacocinétiques du cabotégravir. En conséquence, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes présentant des polymorphismes de l'UGT1A1 ou de l'UGT1A9.

### **5.3 DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

#### **Génotoxicité**

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

#### **Carcérogénicité**

Dans des expérimentations orales au long cours, le cabotégravir n'a pas eu d'effet carcinogène à des doses correspondant chez la souris à 7-8 fois et chez le rat à 26 fois (75 mg/kg/jour chez les rats et les souris mâles et 35 mg/kg/jour chez les souris femelles) l'ASC maximale de 30 mg chez les patients.

## **6 PROFIL PHARMACEUTIQUE**

### **6.1 LISTE DES EXCIPIENTS**

#### Comprimés pelliculés

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Hypromellose  
Glycolate d'amidon sodique (Type A)  
Stéarate de magnésium  
Dioxyde de titane  
Macrogol

Suspension injectable à libération prolongée de cabotégravir :

Mannitol  
Polysorbate 20  
Macrogol 3350  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 INCOMPATIBILITÉS**

En l'absence d'études de compatibilité, une injection de cabotégravir ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments.

## **6.3 DURÉE DE CONSERVATION**

La date d'expiration se trouve sur l'emballage.

Durée de conservation après ouverture :

Une fois que la suspension se trouve dans la seringue, l'injection doit être réalisée dès que possible, mais peut être conservée jusqu'à 2 heures à température ambiante. Après 2 heures, le médicament, la seringue et l'aiguille doivent être éliminés.

## **6.4 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver à une température inférieure à 30 °C.

Ne pas congeler.

## **6.5 NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Comprimés pelliculés

Les comprimés d'APRETUDE sont fournis dans des bouteilles en PEHD (polyéthylène de haute densité) avec une fermeture de sécurité pour les enfants en polypropylène et un opercule thermoscellé en polyéthylène. Chaque bouteille contient 30 comprimés.

Suspension injectable à libération prolongée

L'injection d'APRETUDE est fournie dans un flacon en verre transparent de Type I, fermé avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle et un opercule en aluminium avec un capuchon plastique amovible. Fournie en flacon unique de 3 mL ou 25 flacons de 3 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être distribuées en Australie.

## **6.6 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION**



En Australie, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé en le ramenant à votre pharmacie locale.

Des instructions d'utilisation et de manipulation complètes d'une suspension injectable à libération prolongée d'APRETUDE sont fournies dans le Mode d'emploi inclus sous forme de notice.

## 6.7 PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

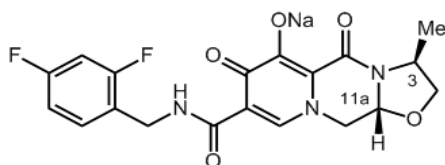
### Cabotégavir sodique

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

Formule moléculaire :  $C_{19}H_{16}F_2N_3NaO_5$

Masse moléculaire : 427,33 g/mol

Structure chimique



Numéro CAS : 1051375-13-3

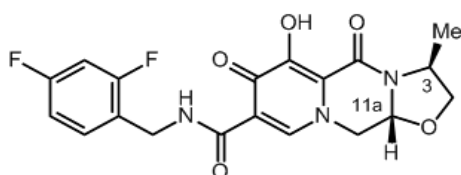
### Cabotégavir

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

Formule moléculaire :  $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$

Masse moléculaire : 405,35 g/mol

Structure chimique



Numéro CAS : 1051375-10-0

Le cabotégavir est solide blanc ou presque blanc.

## 7 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I – Uniquement sur prescription médicale.

## **8 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ViiV Healthcare Pty Ltd  
Level 4, 436 Johnston Street,  
Abbotsford, Victoria, 3067

## **9 DATE DE PREMIERE APPROBATION**

11 août 2022

## **10 DATE DE REVISION**

Sans objet