

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

400 mg

Vocabria 400 mg, suspension injectable à libération prolongée

600 mg

Vocabria 600 mg, suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

400 mg

Chaque flacon de 2 mL contient 400 mg de cabotégravir.

600 mg

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

Vocabria injectable, en association avec la rilpivirine injectable, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

Vocabria injectable est indiqué dans le traitement du VIH-1 en association avec la rilpivirine injectable ; par conséquent, l'information produit de la rilpivirine injectable doit être consultée afin de connaître les recommandations posologiques.

Avant d’initier Vocabria injectable, les professionnels de santé doivent soigneusement sélectionner les patients qui acceptent le schéma d’injection requis et informer les patients de l’importance de l’adhérence aux visites d’administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et réduire le risque de rebond virologique et de développement potentiel de résistance associée à l’oubli de doses.

Après l’arrêt des injections de Vocabria et rilpivirine, il est essentiel d’instaurer un autre traitement antirétroviral pleinement actif au plus tard un mois après la dernière injection de Vocabria lorsqu’il est administré une fois par mois et au plus tard deux mois après la dernière injection de Vocabria lorsqu’il est administré tous les 2 mois (voir rubrique 4.4).

Le médecin et le patient peuvent décider d’utiliser les comprimés de cabotégravir pour une instauration par voie orale avant l’initiation des injections de Vocabria afin d’évaluer la tolérance au cabotégravir (voir Tableau 1) ou peuvent initier directement les injections de Vocabria (voir les recommandations posologiques mensuelles dans le Tableau 2 et tous les 2 mois dans le Tableau 3).

Posologie

Adultes

Instauration par voie orale

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

Tableau 1 Schéma posologique pour l’instauration par voie orale chez les adultes

Médicament	INSTAURATION ORALE
	Pendant un mois (au moins 28 jours), suivi de l’injection d’initiation ^a
Cabotégravir	30 mg une fois par jour
Rilpivirine	25 mg une fois par jour

^a voir le Tableau 2 pour le schéma posologique des injections mensuelles et le Tableau 3 pour le schéma posologique des injections tous les 2 mois.

Administration mensuelle

Injection d’initiation (600 mg correspondant à la dose de 3 mL)

La dose initiale recommandée de Vocabria injectable chez les adultes est d’une injection intramusculaire unique de 600 mg qui doit être réalisée le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou du traitement d’instauration par voie orale. Les injections de Vocabria et de rilpivirine doivent être administrées en deux sites d’injection distincts du muscle fessier lors de la même visite.

Injection d’entretien (400 mg correspondant à la dose de 2 mL)

Après l’injection d’initiation, la dose de chaque injection d’entretien de Vocabria chez les adultes est d’une injection intramusculaire unique de 400 mg une fois par mois. Les injections de Vocabria et de rilpivirine doivent être administrées en deux sites d’injection distincts du muscle fessier lors de la même visite. Les patients peuvent recevoir des injections jusqu’à 7 jours avant ou après la date prévue de l’injection mensuelle de 400 mg.

Tableau 2 Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire mensuelle chez les adultes

	INJECTION D'INITIATION	INJECTIONS D'ENTRETIEN
Médicament	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration par voie orale (s'il est utilisé)	Un mois après l'injection d'initiation et tous les mois suivants
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirine	900 mg	600 mg

Administration tous les 2 mois

Injections d'initiation à 1 mois d'intervalle (600 mg)

Le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou du traitement d'instauration orale, la dose initiale recommandée de Vocabria injectable chez les adultes est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg.

Un mois plus tard, une deuxième injection intramusculaire de Vocabria 600 mg doit être administrée. Les patients peuvent recevoir la deuxième injection d'initiation de 600 mg jusqu'à 7 jours avant ou après la date d'injection prévue.

Les injections de Vocabria et de rilpivirine doivent être administrées en deux sites d'injection distincts du muscle fessier lors de la même visite.

Injections d'entretien à 2 mois d'intervalle (600 mg)

Après les injections d'initiation, la dose de Vocabria recommandée chez les adultes pour l'injection d'entretien est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg administrée tous les 2 mois. Les injections de Vocabria et de rilpivirine doivent être administrées en deux sites d'injection distincts du muscle fessier lors de la même visite. Les patients peuvent recevoir des injections jusqu'à 7 jours avant ou après la date prévue de l'injection de 600 mg tous les 2 mois.

Tableau 3 Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire une fois tous les 2 mois chez les adultes

	INJECTIONS D'INITIATION	INJECTIONS D'ENTRETIEN
Médicament	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration par voie orale (s'il est utilisé). Un mois plus tard, une seconde injection d'initiation doit être administrée.	Deux mois après la dernière injection d'initiation et tous les 2 mois suivants
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirine	900 mg	900 mg

Recommandations posologiques lors du passage des injections mensuelles aux injections tous les 2 mois

Les patients passant d'un schéma d'entretien avec des injections mensuelles à un schéma d'entretien

avec des injections tous les 2 mois doivent recevoir une injection intramusculaire unique de 600 mg de cabotégavir un mois après la dernière injection d'entretien de 400 mg, puis ensuite 600 mg tous les 2 mois.

Recommandations posologiques lors du passage des injections tous les 2 mois aux injections mensuelles

Les patients passant d'un schéma d'entretien avec des injections tous les 2 mois à un schéma d'entretien avec des injections mensuelles doivent recevoir une injection intramusculaire unique de 400 mg de cabotégavir 2 mois après la dernière injection d'entretien de 600 mg, puis ensuite 400 mg tous les mois.

Oubli de doses

Les patients qui manquent une visite programmée pour une injection doivent faire l'objet d'une ré-évaluation clinique afin de s'assurer que la reprise du traitement est appropriée. Voir les Tableaux 4 et 5 concernant les recommandations posologiques après une injection oubliée.

Oubli d'une injection mensuelle

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

La première dose du traitement par voie orale doit être prise un mois (+/-7 jours) après les dernières doses injectées de Vocabria et de rilpivirine. L'administration sous forme d'injection doit être reprise le dernier jour du traitement par voie orale, tel que recommandé dans le Tableau 4.

Tableau 4 **Recommandations posologiques pour la reprise des injections de Vocabria après des injections manquées ou après un traitement par voie orale, pour les patients recevant une injection mensuelle**

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation
≤2 mois :	Poursuivre le schéma d'injection mensuelle de 400 mg dès que possible
>2 mois :	Réadministrer au patient la dose de 600 mg, puis poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 400 mg.

Oubli d'une injection tous les 2 mois

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

La première dose du traitement par voie orale doit être prise deux mois (+/- 7 jours) après les dernières doses injectées de cabotégavir et de rilpivirine. L'administration sous forme d'injection doit être reprise le dernier jour du traitement par voie orale, tel que recommandé dans le Tableau 5.

Tableau 5 **Recommandations posologiques pour la reprise des injections de Vocabria après des injections manquées ou après un traitement par voie orale, pour les patients recevant une injection tous les 2 mois**

Visite d'injection manquée	Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation (toutes les injections sont de 3 mL)
Injection 2	≤2 mois	Reprendre avec une injection de 600 mg dès que possible, puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	>2 mois	Réadministrer au patient la dose de 600 mg, suivie par une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
Injection 3 ou ultérieure	≤3 mois	Reprendre avec une injection de 600 mg dès que possible, puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	>3 mois	Réadministrer au patient la dose de 600 mg, suivie par une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vocabria chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

Vocabria injectable doit être administré par un professionnel de santé. Pour les instructions concernant l'administration, voir la rubrique « Instructions d'utilisation » de la notice.

Vocabria injectable doit toujours être co-administré avec la rilpivirine injectable. L'ordre des injections est sans importance. L'information produit de la rilpivirine injectable doit être consultée afin de connaître les recommandations posologiques.

Lors de l'administration de Vocabria injectable, les professionnels de santé doivent tenir compte de

l'indice de masse corporelle (IMC) du patient afin de s'assurer que la longueur de l'aiguille est suffisante pour atteindre le muscle fessier.

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 injections doivent être administrées au niveau du site ventroglutéal (recommandé) ou dorsoglutéal.

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de résistance suite à l'arrêt du traitement

Afin de réduire le risque d'émergence de résistance virale, il est essentiel d'instaurer un autre traitement antirétroviral pleinement actif au plus tard un mois après la dernière injection de Vocabria en cas d'administration tous les mois ou au plus tard deux mois après la dernière injection de Vocabria en cas d'administration tous les 2 mois.

En cas de suspicion d'échec virologique, un autre traitement doit être instauré dès que possible.

Propriétés liées à l'action prolongée de Vocabria injectable

Des concentrations résiduelles de cabotégravir peuvent persister dans la circulation systémique des patients pendant une période prolongée (jusqu'à 12 mois voire plus); c'est pourquoi les médecins doivent tenir compte des caractéristiques liées à la libération prolongée de Vocabria injectable en cas d'arrêt du médicament (voir rubriques 4.5, 4.6, 4.7 et 4.9).

Caractéristiques à l'inclusion associées à un échec virologique

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

Réactions d'hypersensibilité

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

rubrique 4.2, Propriétés liées à l'action prolongée de Vocabria injectable, rubrique 4.8 et rubrique 5.1).

Hépatotoxicité

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

La surveillance du bilan hépatique est recommandée et le traitement par Vocabria doit être arrêté en cas de suspicion d'hépatotoxicité (voir Propriétés liées à l'action prolongée de Vocabria injectable).

Co-infection par le VHB/VHC

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

Interactions avec d'autres médicaments

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

L'utilisation concomitante de Vocabria injectable avec la rifabutine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Syndrome de restauration immunitaire

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

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Vocabria ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une

surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

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

Vocabria injectable est indiqué en association avec la rilpivirine injectable dans le traitement de l'infection par le VIH-1 ; par conséquent, l'information produit de la rilpivirine injectable doit être consultée afin de connaître les interactions associées.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du cabotégravir

Le cabotégravir est principalement métabolisé par l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT) 1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de l'UGT1A1 ou de l'UGT1A9 devraient diminuer les concentrations plasmatiques de cabotégravir, entraînant ainsi un manque d'efficacité (voir rubrique 4.3 et tableau 6 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. L'impact d'un inhibiteur de l'UGT1A1 peut être légèrement plus prononcé ; cependant, compte tenu des marges de sécurité du cabotégravir, cette augmentation ne devrait pas être cliniquement pertinente. Par conséquent, aucun ajustement posologique de Vocabria n'est recommandé en présence d'inhibiteurs de l'UGT1A1 (par exemple, atazanavir, erlotinib, sorafenib).

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

Effet du cabotégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

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

In vitro, le cabotégravir a inhibé les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 (CI₅₀ = 0,81 μM) et OAT3 (CI₅₀ = 0,41 μM). Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante avec des médicaments substrats de l'OAT1 ou 3 à marge thérapeutique étroite (par exemple, le méthotrexate).

Vocabria injectable et la rilpivirine injectable sont destinés à être utilisés comme schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1 et ne doivent pas être administrés avec d'autres médicaments antirétroviraux destinés au traitement du VIH. Les informations suivantes concernant les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments antirétroviraux sont fournies dans les cas où les injections de Vocabria et de rilpivirine sont arrêtées et l'initiation d'un autre traitement antiviral est nécessaire (voir rubrique 4.4). 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 ou l'ibalizumab.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le cabotégravir injectable. Les données d'interaction médicamenteuse fournies dans le Tableau 6 sont issues d'études sur le cabotégravir oral (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification, « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps, « C_{max} » signifie la concentration maximale observée, « C_τ » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre deux prises).

Tableau 6 Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
<i>Médicaments antiviraux contre le VIH-1</i>		
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	L'étravirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique de Vocabria n'est nécessaire lors de l'initiation des injections après utilisation d'étravirine.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Rilpivirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirine ↔ ASC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	La rilpivirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique de Vocabria injectable n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec la rilpivirine.
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Cabotégravir ↓	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 ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	La rifampicine a diminué de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir, ce qui est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique. Les recommandations posologiques en cas d'administration concomitante de Vocabria avec la rifampicine n'ont pas été établies et l'administration concomitante de Vocabria avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Cabotégravir ↓	La rifapentine est susceptible de diminuer de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 8%	La rifabutine est susceptible de diminuer la concentration plasmatique de cabotégravir. L'utilisation concomitante doit être évitée.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et lévonorgestrel (LNG)	EE ↔ ASC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Le cabotégravir n'a pas modifié de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Vocabria.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Le cabotégravir a été détecté dans la circulation systémique jusqu'à 12 mois voire plus après une injection (voir rubrique 4.4).

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 est susceptible d'être présent dans le lait maternel jusqu'à 12 mois voire plus après la dernière injection de cabotégravir.

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans les études avec une administration mensuelle étaient les réactions au site d'injection (jusqu'à 84%), les céphalées (jusqu'à 12%) et la fièvre⁴ (10%).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans l'étude ATLAS-2M avec une administration tous les 2 mois étaient les réactions au site d'injection (76%), les céphalées (7%) et la fièvre⁴ (7%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour le cabotégravir ou la rilpivirine sont listés dans le Tableau 7 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante: très fréquent

(≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000).

Tableau 7 Tableau récapitulatif des effets indésirables¹

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	EI pour le traitement Vocabria + rilpivirine
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression Anxiété Rêves anormaux Insomnie
	Peu fréquent	Tentative de suicide; Idées suicidaires (en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence Réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées Vomissements Douleur abdominale ² Flatulence Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée ³
	Peu fréquent	Urticaire* Angioedème*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection (douleur et inconfort, nodule, induration) Fièvre ⁴
	Fréquent	Réactions au site d'injection (gonflement, érythème, prurit, ecchymose, sensation de chaleur, hématome) Fatigue Asthénie Malaise
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection (cellulite, abcès, anesthésie, hémorragie, changement de couleur)
Investigations	Fréquent	Augmentation du poids
	Peu fréquent	Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubine sanguine

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

² La douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : douleur abdominale, douleur de la partie supérieure de l'abdomen.

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

⁴ La fièvre inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : sensation de chaud, température augmentée. La majorité des cas de fièvre ont été rapportés dans la semaine suivant les injections.

* Veuillez vous référer à la rubrique 4.4

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

Description de certains effets indésirables

Réactions locales au site d'injection (RSI)

Jusqu'à 1% des sujets ont arrêté le traitement par Vocabria plus rilpivirine en raison de RSI. Lors de l'administration mensuelle, jusqu'à 84% des sujets ont rapporté des réactions au site d'injection; sur 30393 injections, 6815 RSI ont été rapportées. Lors de l'administration tous les 2 mois, 76% des patients ont rapporté des réactions au site d'injection; sur 8470 injections, 2507 RSI ont été rapportées.

Les réactions étaient généralement d'intensité légère (grade 1, 70% - 75% des sujets) ou modérée (grade 2, 27% - 36% des sujets). 3 à 4% des sujets ont présenté des RSI sévères (grade 3). La durée médiane de l'ensemble des RSI était de 3 jours. Le pourcentage de sujets ayant rapporté des RSI a diminué au fil du temps.

Augmentation du poids corporel

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

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

Modifications des tests biologiques

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

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

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

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

Il est établi que le cabotégavir 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 avec Vocabria injectable doit tenir compte de l'exposition prolongée au médicament après une injection.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le cabotégavir 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 cabotégavir a montré une activité antivirale contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage avec des valeurs de la concentration moyenne de cabotégavir nécessaire pour réduire la réplication virale de 50% (CE₅₀) 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 cabotégavir 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 CE₅₀ allant de 0,02 nM à 1,06 nM dans le cas du VIH-1. Les valeurs de CE₅₀ du cabotégavir 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

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

Résistance in vitro

Isolement du VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes : Aucun virus ayant multiplié la CE₅₀ du cabotégavir par plus de 10 fois n'a été constaté après 112 jours en milieu de culture de la souche IIB. Les mutations suivantes de l'intégrase (IN) sont apparues après le passage d'un virus VIH-1 de type sauvage (avec polymorphisme T124A) en présence de cabotégavir : 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 cabotégavir. Aucune substitution d'acide aminé

dans la région de l'intégrase n'a été sélectionnée avec la souche NL-432 (VIH-1 de type sauvage) en présence de 6,4 nM de cabotégravir jusqu'au jour 56.

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

Résistance in vivo

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

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

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

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

le traitement toutes les 8 semaines allaient de 0,6 à 9,1 pour le cabotégravir, de 0,8 à 2,2 pour le dolutégravir et de 0,8 à 1,7 pour le bictégravir.

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

Patients virologiquement contrôlés (sous traitement antérieur à base de dolutégravir depuis 20 semaines)

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

Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement antirétroviral antérieur depuis au moins 6 mois)

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

Données groupées

À l'inclusion, dans l'analyse groupée des deux études pivots pour le bras recevant l'association Vocabria plus rilpivirine, l'âge médian des sujets était de 38 ans, 27% étaient des femmes, 27% étaient

non-caucasiens, 1% étaient âgés de ≥ 65 ans et 7% présentaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

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

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

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats de la semaine 48 (incluant les résultats selon les caractéristiques principales à l'inclusion) des études FLAIR et ATLAS sont présentés dans les Tableaux 8 et 9.

Tableau 8 Réponses virologiques obtenues avec les traitements randomisés des études FLAIR et ATLAS à 48 semaines (analyse snapshot)

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

	FLAIR		ATLAS		Données groupées	
	Vocabria + RPV N = 283	TAC N = 283	Vocabria + RPV N = 308	TAC N = 308	Vocabria + RPV N = 591	TAC N = 591
Sortie de l'étude ou arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons, n (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Données manquantes dans l'intervalle de l'analyse, mais poursuite de l'étude, n (%)	0	0	0	0	0	0

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.

N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance ;

TAC = traitement antirétroviral en cours.

Tableau 9 Proportion de sujets avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (snapshot des résultats)

Caractéristiques à l'inclusion		Données groupées des études FLAIR et ATLAS	
		Vocabria + RPV N = 591 n/N (%)	TAC N = 591 n/N (%)
CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 à <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sexe	Hommes	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femmes	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Origine ethnique	Caucasienne	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Afro-américaine/ africaine	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatique/autre	0/52	0/48
IMC	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Âge (ans)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Traitement antiviral à l'inclusion lors de la randomisation	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC = indice de masse corporelle

IP = inhibiteur de protéase

INI = inhibiteur de l'intégrase

INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

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

Semaine 96 de l'étude FLAIR

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

Injection directe versus instauration par voie orale à la Semaine 124 de l'étude FLAIR.

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

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

Administration tous les deux mois

Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement antirétroviral antérieur depuis au moins 6 mois)

L'efficacité et la sécurité de Vocabria injectable administré tous les 2 mois ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase IIIb de non-infériorité, randomisée, multicentrique, en ouvert et à groupes parallèles (étude ATLAS-2M [207966]). L'analyse principale a été effectuée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Dans l'étude ATLAS-2M, 1 045 sujets infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et virologiquement contrôlés, ont été randomisés (1:1) et ont reçu le traitement injectable Vocabria plus rilpivirine administré soit tous les 2 mois soit tous les mois. Les sujets qui recevaient initialement un traitement autre que cabotégravir/rilpivirine ont reçu le traitement d'instauration par voie orale comprenant un comprimé de cabotégravir 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines. Les sujets randomisés pour recevoir les injections mensuelles de Vocabria (mois 1: injection de 600 mg ; mois 2 et suivants: injection de 400 mg) et les injections de rilpivirine (mois 1: injection de 900 mg ; mois 2 et suivants: injection de 600 mg) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Les sujets randomisés pour recevoir les injections de Vocabria tous les 2 mois (injection de 600 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) et les injections de rilpivirine (injection de 900 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Avant la randomisation, 63%, 13% et 24% des sujets avaient reçu l'association Vocabria plus rilpivirine respectivement pendant 0 semaine, 1 à 24 semaines et > 24 semaines.

À l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 42 ans, 27% étaient des femmes, 27% étaient non-caucasiens, 4% étaient âgés de ≥ 65 ans et 6% présentaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm³ ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

Le critère d'évaluation principal pour l'étude ATLAS-2M était la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E).

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

Tableau 10 Réponses virologiques obtenues avec les traitements randomisés de l'étude ATLAS-2M à 48 semaines (analyse snapshot)

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

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.

N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance ;

TAC = traitement antirétroviral en cours.

Tableau 11 Proportion de sujets ayant présenté un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (snapshot des résultats)

Caractéristiques à l'inclusion		Nombre de sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 c/mL/nombre total évalué (%)	
		Administration tous les deux mois (1 fois/8 semaines)	Administration mensuelle (1 fois/4 semaines)
CD4+ à l'inclusion (cellules/mm ³)	<350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 à <500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sexe	Hommes	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)

	Femmes	5/137 (3,5)	0/143
Origine ethnique	Caucasienne	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non-caucasienne	4/152 (2,6)	0/130
	Afro-américaine/africaine	4/101 (4,0)	0/90
	Non afro-américaine/sans origine africaine	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Âge (ans)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 à <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposition antérieure à CAB/RPV	Aucune	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 - 24 semaines	3/69 (4,3)	0/68
	>24 semaines	1/126 (0,8)	0/128

IMC = indice de masse corporelle

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

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

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

Vocabria plus rilpivirine administrés tous les 2 mois et Vocabria plus rilpivirine administrés tous les mois était respectivement de 87% et 86% (différence ajustée entre les traitements Vocabria plus rilpivirine administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,5; IC à 95% : -2,6 ; 5,6]).

Analyses post-hoc

Des analyses multivariées des études de phase 3 groupées (ATLAS jusqu'à 96 semaines, FLAIR jusqu'à 124 semaines et ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines) ont examiné l'influence de divers facteurs sur le risque d'EVC. L'analyse des caractéristiques à l'inclusion (ACI) a examiné les caractéristiques des participants et les caractéristiques virologiques à l'inclusion ainsi que le schéma posologique ; et l'analyse multivariée (AMV) a inclus les caractéristiques à l'inclusion et a intégré les concentrations plasmatiques attendues du médicament post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec une procédure de sélection de variables. Sur un total de 4291 personnes-années, le taux d'incidence non ajusté des EVC était de 0,54 pour 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4% des 1651 individus de ces études).

L'ACI a démontré que les mutations de résistance à la rilpivirine (rapport des taux d'incidence RTI=21,65 ; p<0,0001), le sous-type A6/A1 du VIH-1 (RTI=12,87 ; p<0,0001) et l'indice de masse corporelle (RTI=1,09 pour une augmentation de 1 unité, p=0,04 ; RTI=3,97 pour ≥ 30 kg/m², p=0,01) étaient associés à un EVC. D'autres variables, incluant le schéma d'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou des mutations de résistance au CAB/INI n'étaient pas significativement associées à un EVC. Une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques clés suivantes présentes à l'inclusion a été associée à un risque accru d'EVC: des mutations de résistance à la rilpivirine, le sous-type A6/A1 du VIH-1 ou l'IMC ≥ 30 kg/m² (voir tableau 12).

Tableau 12 Réponses virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1¹ et IMC ≥ 30 kg/m²

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

¹ Classification du sous-type A1 ou A6 du VIH-1 basée sur le panel de la Bibliothèque nationale de Los Alamos issu de la base de données de séquences du VIH (Juin 2020)

² Basé sur l'algorithme Snapshot de la FDA : ARN <50 copies/mL à la Semaine 48 pour ATLAS, à la Semaine 124 pour FLAIR, à la Semaine 152 pour ATLAS-2M.

³ Défini par deux mesures consécutives d'ARN du VIH ≥ 200 copies/mL.

⁴ Valeur prédictive positive (VPP) <2%; Valeur prédictive négative (VPN) : 98,5%; sensibilité : 34,8%; spécificité : 71,9%

⁵ VPP : 19,3%; VPN : 99,1%; sensibilité : 47,8%; spécificité : 96,7%

⁶ Ensemble de données d'analyse avec toutes les covariables non manquantes pour les caractéristiques à l'inclusion (sur un total de 1651 individus)

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

Relais par voie orale avec d'autres traitements ARV

Une analyse rétrospective des données groupées de 3 études cliniques (FLAIR, ATLAS-2M et LATTE-2/étude 200056) a inclus 29 sujets qui ont reçu un traitement de relais par voie orale pendant

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

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vocabria injectable dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement 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 PK 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_{tau} se situait entre 39 et 48%. Une plus grande variabilité inter-individuelle allant de 41% à 89% a été observée avec l'administration d'une dose unique de cabotégravir injectable à longue durée d'action.

Tableau 13 Paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour, et suite aux injections intramusculaires d'initiation et d'entretien, mensuelles ou tous les 2 mois

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5 ^{ème} ; 95 ^{ème} percentile) ^a		
		ASC _(0-tau) ^b (µg•h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)
Instauration orale ^c	30 mg une fois par jour	145 (93,5 ; 224)	8,0 (5,3 ; 11,9)	4,6 (2,8 ; 7,5)
Injection d'initiation ^d	Dose initiale de 600 mg IM	1 591 (714 ; 3 245)	8,0 (5,3 ; 11,9)	1,5 (0,65 ; 2,9)
Injection mensuelle ^e	400 mg IM une fois par mois	2 415 (1 494 ; 3 645)	4,2 (2,5 ; 6,5)	2,8 (1,7 ; 4,6)
Injection tous les 2 mois ^e	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)

^a Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PK) étaient fondées sur des estimations individuelles en post-hoc à partir de modèles pharmacocinétiques de population pour les sujets des études FLAIR et ATLAS pour le schéma d'administration mensuelle et de l'étude ATLAS-2M pour le schéma d'administration tous les deux mois.

^b tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 mois pour les injections IM mensuelles et 2 mois pour les injections IM tous les 2 mois de suspension injectable à libération prolongée.

^c Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration orale représentent l'état d'équilibre.

^d Les valeurs de la C_{max} 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_(0-tau) et de la C_{tau} reflètent l'injection d'initiation. En cas d'administration sans instauration orale (DTI n=110), la C_{max} de la moyenne géométrique (5^e, 95^e percentile) observée pour CAB (1 semaine après l'injection d'initiation) était de 1,89 µg/mL (0,438 ; 5,69) et la C_{tau} de CAB était de 1,43 µg/mL (0,403 ; 3,90).

^e Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de l'injection mensuelle et tous les deux mois représentent les données de la semaine 48.

Absorption

La pharmacocinétique du cabotégavir injectable est limitée par son absorption (modèle pharmacocinétique « flip-flop ») : la lente absorption du muscle fessier jusqu'à la circulation systémique se traduit par une concentration plasmatique constante. La concentration plasmatique du cabotégavir est détectable le jour de l'injection intramusculaire d'une dose unique de cet agent et elle augmente graduellement jusqu'à atteindre sa valeur maximale avec un T_{max} médian de 7 jours. Le cabotégavir a été détecté dans le plasma jusqu'à 52 semaines au moins après l'administration d'une injection unique de cet agent. L'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint au bout de 44 semaines.

L'exposition plasmatique au cabotégavir augmente proportionnellement, ou d'une manière légèrement inférieure à ce qui est jugé proportionnel à la dose après l'administration d'une injection intramusculaire unique et d'injections intramusculaires répétées de doses comprises entre 100 et 800 mg.

Distribution

D'après les données *in vitro*, le cabotégavir se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (dans une proportion >99%). Suite à l'administration orale de comprimés de cabotégavir, le volume apparent de distribution moyen (V_z/F) dans le plasma était de 12,3 L. Chez l'homme, les volumes de distribution du compartiment central (V_c/F) et du compartiment périphérique (V_p/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.

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

Le cabotégavir est présent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez des patients infectés par le VIH qui ont reçu un traitement associant le cabotégavir injectable et la rilpivirine injectable, le rapport entre les concentrations de cabotégavir dans le LCR et dans le plasma [médiane (intervalle)] ($n = 16$) était de 0,003 (intervalle : 0,002 à 0,004) une semaine après l'atteinte de l'état d'équilibre du cabotégavir injectable à longue durée d'action (administré toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines). Comme cela devrait être le cas lorsque le cabotégavir atteint une concentration thérapeutique dans le LCR, l'ARN du VIH-1 dans le LCR ($n = 16$) était < 50 copies/mL chez tous les patients (100%) et < 2 copies/mL chez 15 patients sur 16 (94%). Au même moment, l'ARN du VIH-1 plasmatique ($n = 18$) était < 50 copies/mL chez tous les patients (100%) et < 2 copies/mL chez 12 patients sur 18 (66,7%).

In vitro, le 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 (47%) 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

(27%) de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine, principalement sous la forme d'un glucurono-conjugué (75% de la substance radioactive récupérée dans l'urine ; 20% de la dose totale).

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

Élimination

Selon les estimations, la demi-vie terminale apparente moyenne du cabotégravir, qui est limitée par la vitesse d'absorption de cet agent, varierait entre 5,6 et 11,5 semaines après l'administration d'une injection 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 CAB 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 auprès de sujets sains et de sujets infectés par le VIH dans le cadre d'essais cliniques, l'ASC, la C_{max} et la C_{1au} moyennes du cabotégravir à l'état d'équilibre ont été multipliées par un facteur de 1,2 après l'administration du cabotégravir injectable à longue durée d'action, chez des sujets infectés par le VIH porteurs de génotypes de l'UGT1A1 associés à un métabolisme lent du cabotégravir, par rapport aux sujets dont les génotypes étaient associés à un métabolisme normal du cabotégravir via l'UGT1A1. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets porteurs de variantes du gène UGT1A1.

Populations particulières

Sexe

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

Origine ethnique

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

Indice de masse corporelle (IMC)

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

Sujets âgés

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de

l'âge sur l'exposition au cabotégravir. Les données pharmacocinétiques du cabotégravir chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère (ClCr <30 mL/min et non dialysés) et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère 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 les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh A ou B). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) sur la pharmacocinétique du cabotégravir n'a pas été étudié.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

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

Études de toxicité sur la reproduction

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

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

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

Toxicité à dose répétée

L'effet d'un traitement quotidien prolongé par des doses élevées de cabotégravir a été évalué dans le cadre d'études de toxicité comportant l'administration par voie orale de doses répétées à des rats (26 semaines) et à des singes (39 semaines). Aucun effet indésirable lié au médicament à l'étude n'a

été observé chez des rats ou des singes ayant reçu du cabotégravir par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour ou 500 mg/kg/jour, respectivement.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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, 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 sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Ne pas congeler.

Suspension dans la seringue

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du produit, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur et équipement spécial pour l’utilisation et l’administration

400 mg (flacon de 2 mL)

Flacon de 2 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 gris foncé.

Chaque boîte contient : 1 flacon (400 mg), 1 seringue graduée (stérile, à usage unique avec graduations de volume tous les 0,2 mL), 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection (0,65 mm, 38 mm [gauge 23, 1,5 pouce]).

600 mg (flacon de 3 mL)

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.

Chaque boîte contient : 1 flacon (600 mg), 1 seringue graduée (stérile, à usage unique avec graduations de volume tous les 0,2 mL), 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection (0,65 mm, 38 mm [gauge 23, 1,5 pouce]).

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

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

Les instructions complètes concernant l’utilisation et la manipulation de Vocabria 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/1/20/1481/002
EU/1/20/1481/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 Décembre 2020

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 <http://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

Vocabria 30 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Avant d'initier Vocabria, les professionnels de santé doivent soigneusement sélectionner les patients qui acceptent le schéma d'injection mensuelle requis et informer les patients de l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le

maintien du contrôle virologique et réduire le risque de rebond virologique et de développement potentiel de résistance associée à l'oubli de doses (voir rubrique 4.4).

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

Posologie

Adultes

Instauration par voie orale

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

Tableau 1 Schéma posologique recommandé chez les patients adultes

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

Administration orale en cas d'oubli des injections de cabotégravir

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

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

Oubli de doses

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

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

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Les données disponibles

concernant l'utilisation du cabotégravir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vocabria chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Caractéristiques à l'inclusion associées à un échec virologique

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des analyses multivariées qui montrent qu'une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes à l'inclusion peut être associée à un risque accru d'échec virologique: mutations de résistance archivées à la rilpivirine, sous-type du VIH-1 A6/A1, ou IMC ≥ 30 kg/m². Les données disponibles suggèrent qu'un échec virologique survient plus souvent lorsque ces patients sont traités selon le schéma posologique tous les 2 mois par rapport au schéma posologique mensuel. Chez les patients ayant un historique de traitement incomplet ou incertain, sans analyses de résistance avant traitement, la prudence est recommandée en présence d'un IMC ≥ 30 kg/m² ou d'un sous-type du VIH-1 A6/A1 (voir rubrique 5.1).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec des inhibiteurs d'intégrase dont le cabotégravir. Ces réactions étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique. Vocabria et les autres médicaments suspectés doivent être arrêtés immédiatement, dès l'apparition de signes ou symptômes d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée

accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie ou angio-œdème). L'état clinique, y compris les transaminases, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré (Voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

Hépatotoxicité

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

La surveillance du bilan hépatique est recommandée et le traitement par Vocabria doit être arrêté en cas de suspicion d'hépatotoxicité.

Co-infection par le VHB/VHC

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

Interactions avec d'autres médicaments

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

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

Syndrome de restauration immunitaire

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

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Vocabria ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une

surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

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

Excipients

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

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

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du cabotégavir

Le cabotégavir 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 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 cabotégavir oral ont été majorées jusqu'à 1,5 fois. L'impact d'un inhibiteur de l'UGT1A1 peut être légèrement plus prononcé ; cependant, compte tenu des marges de sécurité du cabotégavir, cette augmentation ne devrait pas être cliniquement pertinente. Par conséquent, aucun ajustement posologique de Vocabria n'est recommandé en présence d'inhibiteurs de l'UGT1A1 (par exemple, atazanavir, erlotinib, sorafenib).

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

In vitro, le cabotégavir a inhibé les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 (CI₅₀ = 0,81 μM) et OAT3 (CI₅₀ = 0,41 μM). Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante avec des médicaments substrats de l'OAT1 ou 3 à marge thérapeutique étroite (par exemple, le méthotrexate).

D'après le profil d'interaction médicamenteuse clinique et *in vitro*, le 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.

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

Tableau 2 Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
<i>Médicaments antiviraux contre le VIH-1</i>		
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	L'étravirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique de Vocabria, comprimés n'est nécessaire.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Rilpivirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirine ↔ ASC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	La rilpivirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique de Vocabria, comprimés n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec la rilpivirine.
<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 de Vocabria par voie orale (voir rubrique 4.4).
<i>Antimycobactériens</i>		
Rifampicine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	La rifampicine a diminué de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir, ce qui est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique. Les recommandations posologiques en cas d'administration concomitante de Vocabria avec la rifampicine n'ont pas été établies et l'administration concomitante de Vocabria avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Cabotégravir ↓	La rifapentine est susceptible de diminuer de façon significative les concentrations plasmatiques de cabotégravir ; l'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 8%	La rifabutine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Avant l'instauration du traitement oral par

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Variation de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
		cabotégavir, les informations posologiques de cabotégavir injectable doivent être consultées concernant l'administration concomitante avec la rifabutine.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et lévonorgestrel (LNG)	EE ↔ ASC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	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 Vocabria comprimés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans les études avec une administration mensuelle étaient les céphalées (jusqu'à 12%) et la fièvre⁴ (10%).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans l'étude ATLAS-2M avec une administration tous les 2 mois et considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement, étaient les céphalées (7%) et la fièvre⁴ (7%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour le cabotégravir et la rilpivirine sont listés dans le Tableau 3 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), 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 indésirables¹

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

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

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

Description de certains effets indésirables

Augmentation du poids corporel

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

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

Modifications des tests biologiques

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

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

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, 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 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% (CE₅₀) 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 CE₅₀ allant de 0,02 nM à 1,06 nM dans le cas du VIH-1. Les valeurs de CE₅₀ du cabotégravir pour trois isolats cliniques du VIH-2 allaient de 0,10 nM à 0,14 nM. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les patients infectés par le VIH-2.

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux

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

Résistance in vitro

Isolement du VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes : Aucun virus ayant multiplié la CE₅₀ du cabotégravir par plus de 10 fois n'a été constaté après 112 jours en milieu de culture de la souche IIB. Les mutations suivantes de l'intégrase (IN) sont apparues après le passage d'un virus VIH-1 de type sauvage (avec polymorphisme T124A) en présence de cabotégravir : Q146L (indice de résistance (« fold change » = FC) : 1,3 - 4,6), S153Y (FC : 2,8 - 8,4) et I162M (FC = 2,8). Comme mentionné ci-dessus, la détection de T124A correspond à la sélection d'un variant minoritaire préexistant n'ayant pas de sensibilité différentielle au cabotégravir. Aucune substitution d'acide aminé dans la région de l'intégrase n'a été sélectionnée avec la souche NL-432 (VIH-1 de type sauvage) en présence de 6,4 nM de cabotégravir jusqu'au jour 56.

Parmi les différents mutants, le FC le plus élevé a été observé avec les mutants contenant Q148K ou Q148R. Les mutations E138K/Q148H ont entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 0,92, mais les mutations E138K/Q148R ont entraîné une diminution d'un facteur 12 et les mutations E138K/Q148K une diminution d'un facteur 81. Les mutations G140C/Q148R et les

mutations G140S/Q148R ont respectivement entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 22 et 12. Même si la mutation N155H n'a pas modifié la sensibilité au cabotégravir, les mutations N155H/Q148R ont entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 61. Les autres mutants ayant entraîné un FC allant de 5 à 10 sont : T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) et E92Q/N155H (FC = 5,3).

Résistance in vivo

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

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

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

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

Dans le bras recevant le traitement toutes les 4 semaines, aucun sujet ne présentait de substitution associée à une résistance à la rilpivirine ou aux INI à l'inclusion. Un sujet a présenté la substitution G190Q associée aux INNTI, en association avec le polymorphisme V189I associé aux INNTI. Lors de l'évaluation de la SEV, un sujet a développé en cours de traitement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (mutations K101E + M230L) et un 2^{ème} a conservé les substitutions associées

aux INNTI G190Q + V189I en plus de l'émergence de la mutation V179V/I. Les deux sujets présentaient une sensibilité phénotypique réduite à la rilpivirine. Les deux sujets étaient également porteurs lors de la SEV de mutations associées à une résistance aux INI : Q148R + E138E/K ou N155N/H et 1 sujet présentait une réduction de la sensibilité au cabotégravir. Aucun des deux sujets n'était porteur de la substitution L74I associée aux INI. Les FC pour les sujets recevant le traitement toutes les 4 semaines étaient de 1,8 et 4,6 pour le cabotégravir, de 1,0 et 1,4 pour le dolutégravir et de 1,1 et 1,5 pour le bictégravir.

Efficacité et sécurité cliniques

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

Patients virologiquement contrôlés (sous traitement antérieur à base de dolutégravir depuis 20 semaines)

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

Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement antirétroviral antérieur depuis au moins 6 mois)

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

Données groupées

À l'inclusion, dans l'analyse groupée des deux études pivots pour le bras recevant l'association Vocabria plus rilpivirine, l'âge médian des sujets était de 38 ans, 27% étaient des femmes, 27% étaient non-caucasiens, 1% étaient âgés de ≥ 65 ans et 7% présentaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm³ ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

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

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

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

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

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

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.

N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance ;

TAC = traitement antirétroviral en cours.

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

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

IMC = indice de masse corporelle

IP = inhibiteur de protéase

INI = inhibiteur de l'intégrase

INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

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

Semaine 96 de l'étude FLAIR

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

Injection directe versus instauration orale à la Semaine 124 de l'étude FLAIR.

Dans l'étude FLAIR, une évaluation de la sécurité et de l'efficacité a été réalisée à la Semaine 124 pour les patients choisissant de passer (à la Semaine 100) de l'abacavir/dolutégravir/lamivudine à Vocabria

plus rilpivirine dans la Phase d'Extension. Les sujets avaient la possibilité de changer de traitement avec ou sans phase d'instauration orale, conduisant à un groupe instauration orale (OLI) (n=121) et un groupe injection directe (DTI) (n=111).

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

Administration tous les deux mois

Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement antirétroviral antérieur depuis au moins 6 mois)

L'efficacité et la sécurité de Vocabria injectable administré tous les 2 mois ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase IIIb de non-infériorité, randomisée, multicentrique, en ouvert et à groupes parallèles (étude ATLAS-2M [207966]). L'analyse principale a été effectuée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Dans l'étude ATLAS-2M, 1 045 sujets infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et virologiquement contrôlés, ont été randomisés (1:1) et ont reçu le traitement injectable Vocabria plus rilpivirine administré soit tous les 2 mois soit tous les mois. Les sujets qui recevaient initialement un traitement autre que cabotégravir/rilpivirine ont reçu le traitement d'instauration par voie orale comprenant un comprimé de cabotégravir 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines. Les sujets randomisés pour recevoir les injections mensuelles de Vocabria (mois 1: injection de 600 mg ; mois 2 et suivants: injection de 400 mg) et les injections de rilpivirine (mois 1: injection de 900 mg ; mois 2 et suivants: injection de 600 mg) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Les sujets randomisés pour recevoir les injections de Vocabria tous les 2 mois (injection de 600 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) et les injections de rilpivirine (injection de 900 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Avant la randomisation, 63%, 13% et 24% des sujets avaient reçu l'association Vocabria plus rilpivirine respectivement pendant 0 semaine, 1 à 24 semaines et >24 semaines.

À l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 42 ans, 27% étaient des femmes, 27% étaient non-caucasiens, 4% étaient âgés de ≥ 65 ans et 6 % présentaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

Le critère d'évaluation principal pour l'étude ATLAS-2M était la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E).

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

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

	Administration tous les 2 mois (1 fois/8 semaines)	Administration mensuelle (1 fois/4 semaines)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[†], n (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Différence entre les traitements (%) (IC à 95%)*	0,8 (-0,6 ; 2,2)	

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

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.

N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance ;

TAC = traitement antirétroviral en cours.

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

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

	≥30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Âge (ans)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 à <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposition antérieure à CAB/RPV	Aucune	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 - 24 semaines	3/69 (4,3)	0/68
	>24 semaines	1/126 (0,8)	0/128

IMC = indice de masse corporelle

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

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

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

Analyses post-hoc

Des analyses multivariées des études de phase 3 groupées (ATLAS jusqu'à 96 semaines, FLAIR jusqu'à 124 semaines et ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines) ont examiné l'influence de divers facteurs sur le risque d'EVC. L'analyse des caractéristiques à l'inclusion (ACI) a examiné les caractéristiques des participants et les caractéristiques virologiques à l'inclusion ainsi que le schéma posologique ; et l'analyse multivariée (AMV) a inclus les caractéristiques à l'inclusion et a intégré les concentrations plasmatiques attendues du médicament post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec une procédure de sélection de variables. Sur un total de 4291 personnes-années, le

taux d'incidence non ajusté des EVC était de 0,54 pour 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4% des 1651 individus de ces études).

L'ACI a démontré que les mutations de résistance à la rilpivirine (rapport des taux d'incidence RTI=21,65 ; p<0,0001), le sous-type A6/A1 du VIH-1 (RTI=12,87 ; p<0,0001) et l'indice de masse corporelle (RTI=1,09 pour une augmentation de 1 unité, p=0,04 ; RTI=3,97 pour ≥ 30 kg/m², p=0,01) étaient associés à un EVC. D'autres variables, incluant le schéma d'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou des mutations de résistance au CAB/INI n'étaient pas significativement associées à un EVC. Une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques clés suivantes présentes à l'inclusion a été associée à un risque accru d'EVC: des mutations de résistance à la rilpivirine, le sous-type A6/A1 du VIH-1 ou l'IMC ≥ 30 kg/m² (voir tableau 8).

Tableau 8 Réponses virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1¹ et IMC ≥ 30 kg/m²

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

¹ Classification du sous-type A1 ou A6 du VIH-1 basée sur le panel de la Bibliothèque nationale de Los Alamos issu de la base de données de séquences du VIH (Juin 2020)

² Basé sur l'algorithme Snapshot de la FDA : ARN <50 copies/mL à la Semaine 48 pour ATLAS, à la Semaine 124 pour FLAIR, à la Semaine 152 pour ATLAS-2M.

³ Défini par deux mesures consécutives d'ARN du VIH ≥ 200 copies/mL.

⁴ Valeur prédictive positive (VPP) <2%; Valeur prédictive négative (VPN) : 98,5%; sensibilité : 34,8%; spécificité : 71,9%

⁵ VPP : 19,3%; VPN : 99,1%; sensibilité : 47,8%; spécificité : 96,7%

⁶ Ensemble de données d'analyse avec toutes les covariables non manquantes pour les caractéristiques à l'inclusion (sur un total de 1651 individus).

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

Relais par voie orale avec d'autres traitements ARV

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

et durant la période suivant le relais oral alternatif (jusqu'à 2 injections de Vocabria plus rilpivirine après le relais oral), aucun cas d'EVC (ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 200 c/mL) n'a été observé.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vocabria comprimés dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement 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 PK du cabotégravir est modérée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le coefficient de variabilité inter-individuelle CVb% pour l'ASC, la C_{max} et la C_{tau} se situait entre 26 et 34% dans les études chez les sujets sains et entre 28 et 56% dans les études chez les sujets infectés par le VIH-1. La variabilité intra-individuelle (CVw%) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

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

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

^a Valeurs des paramètres pharmacocinétiques basées sur le regroupement des estimations individuelles en post-hoc pour les études FLAIR et ATLAS, à partir de modèle pharmacocinétique de population du cabotégravir (n=581).

^b tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale.

^c Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration orale représentent l'état d'équilibre.

Absorption

Le cabotégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimé. Lorsque le cabotégravir est administré une fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 7 jours.

Le cabotégravir peut être administré avec ou sans nourriture. La prise de nourriture a augmenté le degré d'absorption du cabotégravir. La biodisponibilité du cabotégravir ne dépend pas du contenu du repas : les repas riches en matières grasses ont augmenté l'ASC_(0-∞) du cabotégravir de 14% et augmenté la C_{max} de 14% par rapport à la prise à jeun. Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives.

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

Distribution

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

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

Le cabotégravir est présent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez des patients infectés par le VIH qui ont reçu un traitement associant le cabotégravir injectable et la rilpivirine injectable, le rapport entre les concentrations de cabotégravir dans le LCR et dans le plasma [médiane (intervalle)] (n = 16) était de 0,003 (intervalle : 0,002 à 0,004) une semaine après l'atteinte de l'état d'équilibre du cabotégravir injectable à longue durée d'action (administré toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines). Comme cela devrait être le cas lorsque le cabotégravir atteint une concentration thérapeutique dans le LCR, l'ARN du VIH-1 dans le LCR (n = 16) était <50 copies/mL chez tous les patients (100%) et <2 copies/mL chez 15 patients sur 16 (94%). Au même moment, l'ARN plasmatique du VIH-1 (n = 18) était <50 copies/mL chez tous les patients (100%) et <2 copies/mL chez 12 patients sur 18 (66,7%).

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

Biotransformation

Le cabotégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Le cabotégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma : il représente >90% du radiocarbone plasmatique total. Après son administration orale chez l'homme, le cabotégravir est principalement éliminé par voie métabolique ; son élimination rénale sous forme inchangée est faible (<1% de la dose). Quarante-sept pourcents (47%) de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans les fèces sous forme inchangée. On ignore si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption du médicament ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. La présence du cabotégravir a été décelée dans des échantillons de bile duodénale. Le glucurono-conjugué était également présent dans certains échantillons de bile duodénale (mais pas tous). Vingt-sept pourcents (27%) de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine, principalement sous la forme d'un glucurono-conjugué (75% de la substance radioactive récupérée dans l'urine ; 20% de la dose totale).

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

Élimination

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

Polymorphismes

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

Populations particulières

Sexe

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

Origine ethnique

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

Indice de masse corporelle (IMC)

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

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère (ClCr <30 mL/min et non dialysés) et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère 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 les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh A ou B). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) sur la pharmacocinétique du cabotégravir n'a pas été étudié.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

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

Études de toxicité sur la reproduction

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

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

gravides ont démontré que le cabotégravir traverse la barrière placentaire et que sa présence peut être décelée dans les tissus fœtaux.

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

Toxicité à dose répétée

L'effet d'un traitement quotidien prolongé par des doses élevées de cabotégravir a été évalué dans le cadre d'études de toxicité comportant l'administration par voie orale de doses répétées à des rats (26 semaines) et à des singes (39 semaines). Aucun effet indésirable lié au médicament à l'étude n'a été observé chez des rats ou des singes ayant reçu du cabotégravir par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour ou 500 mg/kg/jour, respectivement.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

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

Pelliculage

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/20/1481/001

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

Date de première autorisation : 17 Décembre 2020

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 <http://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 SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parme, 43056
Italie

Comprimés pelliculés

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. 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**
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mènera une étude de cohorte prospective (étude COMBINE-2) pour collecter des données auprès des patients afin d'évaluer l'efficacité clinique, l'observance, la durabilité et les arrêts de traitement après le début du traitement par cabotégavir et rilpivirine à action prolongée. L'étude surveillera également la résistance et la réponse aux traitements antirétroviraux ultérieurs chez les patients qui sont passés d'un traitement par cabotégavir et rilpivirine à action prolongée à un autre traitement. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les résultats intermédiaires de l'étude chaque année et les résultats finaux de l'étude d'ici Septembre 2026.	Septembre 2026
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mènera une étude en vie réelle sur l'utilisation des médicaments pendant cinq ans. Cette étude de cohorte observationnelle aura pour objectif de mieux comprendre la population de patients recevant des traitements contenant du cabotégavir injectable à action prolongée et/ou de la rilpivirine injectable à action prolongée en pratique clinique de routine. L'étude évaluera les modes d'utilisation, l'observance et l'efficacité clinique après la commercialisation de ces traitements et surveillera la résistance parmi les échecs virologiques pour lesquels des données sur les tests de résistance sont disponibles. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les résultats intermédiaires de l'étude chaque année et les résultats finaux de l'étude d'utilisation des médicaments d'ici Septembre 2026.	Septembre 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR – INJECTION DE 400 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vocabria 400 mg, suspension injectable à libération prolongée
cabotégravir

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

Chaque flacon contient 400 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

1 adaptateur pour flacon

1 seringue

1 aiguille pour injection

2 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

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/1/20/1481/002

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE
CARTE SUPPORT – INJECTION DE 400 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vocabria 400 mg, suspension injectable à libération prolongée
cabotégravir

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire les instructions d'utilisation avant la préparation de Vocabria
Pour administration intramusculaire.

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

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**

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

13. NUMÉRO DU 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

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

ÉTIQUETTE DU FLACON – INJECTION DE 400 MG

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

Vocabria 400 mg, suspension injectable à libération prolongée
cabotégavir
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR – INJECTION DE 600 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vocabria 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

1 adaptateur pour flacon

1 seringue

1 aiguille pour injection

3 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

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/1/20/1481/003

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE

CARTE SUPPORT – INJECTION DE 600 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vocabria 600 mg, suspension injectable à libération prolongée
cabotégravir

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

3 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire les instructions d'utilisation avant la préparation de Vocabria
Pour administration intramusculaire.

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

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**

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

13. NUMÉRO DU 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

**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

Vocabria 600 mg, suspension injectable à libération prolongée
cabotégavir
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

Vocabria 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)

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/1/20/1481/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

vocabria

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

Vocabria 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

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/1/20/1481/001

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

Vocabria 400 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 d'utiliser 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 que Vocabria et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vocabria
3. Comment les injections de Vocabria sont administrées
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vocabria
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vocabria et dans quels cas est-il utilisé

Vocabria injectable contient la substance active appelée cabotégravir. Le cabotégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé *inhibiteurs d'intégrase (INI)*.

Vocabria injectable est utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, qui reçoivent également un autre médicament antirétroviral appelé rilpivirine et dont l'infection par le VIH-1 est contrôlée.

Les injections de Vocabria ne guérissent pas l'infection par le VIH ; elles maintiennent la quantité de virus présente dans votre corps à un niveau bas. Cela permet de maintenir le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs, importants pour aider votre corps à combattre les infections.

Vocabria injectable est toujours administré en association avec l'injection d'un autre médicament antirétroviral appelé *rilpivirine injectable*. Consultez la notice de la rilpivirine pour plus d'informations sur ce médicament.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vocabria

Ne recevez jamais Vocabria injectable :

- 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 prenez l'un des médicaments suivants, car ils peuvent modifier l'action de Vocabria :
 - **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).

→ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **adressez-vous à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Réaction allergique

Vocabria 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 Vocabria.

→ **Lisez les informations** contenues dans la rubrique 4 de cette notice.

Problèmes au foie, incluant une hépatite B et/ou C

Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes au niveau de votre foie, incluant une hépatite B et/ou C. Votre médecin pourra évaluer la sévérité de votre maladie hépatique avant de décider si vous pouvez prendre Vocabria.

Soyez vigilant aux symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves.

Vous devez connaître les signes et symptômes importants auxquels vous devez faire attention lorsque vous prenez Vocabria. Il s'agit notamment :

- des symptômes d'infection
- des symptômes d'atteinte du foie.

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

Si vous présentez un ou plusieurs symptômes d'infection ou d'atteinte du foie :

→ **Informez-en immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments pour traiter l'infection sans l'avis de votre médecin.

La régularité des rendez-vous est importante

Il est important que vous vous **présentiez à vos rendez-vous programmés** pour recevoir votre injection de Vocabria, afin de contrôler votre infection par le VIH et d'empêcher votre maladie de s'aggraver. Parlez à votre médecin si vous envisagez d'arrêter le traitement. Si vous recevez votre injection de Vocabria en retard ou si vous arrêtez de recevoir Vocabria, vous devez prendre d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH et réduire le risque de développer une résistance virale.

Vocabria injectable est un médicament à action prolongée. Si vous arrêtez le traitement, des taux faibles de cabotégravir (la substance active de Vocabria) peuvent rester dans votre organisme pendant 12 mois voire plus après votre dernière injection. Ces faibles taux de cabotégravir ne pourront pas contrôler le virus et le virus pourrait devenir résistant. Vous devez débiter un autre traitement contre le VIH au plus tard un mois après votre dernière injection de Vocabria si vous recevez des injections tous les mois et au plus tard deux mois après votre dernière injection de Vocabria si vous recevez des injections tous les deux mois.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et Vocabria injectable

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

Vocabria ne doit pas être administré avec d'autres médicaments (voir « Ne recevez jamais Vocabria injectable » plus haut à la rubrique 2).

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

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- de la **rifabutine** (pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose).
- ➔ **Informez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez ce médicament. Votre médecin pourra décider que vous avez besoin d'examens supplémentaires.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse :

➔ **Parlez-en à votre médecin** avant de recevoir Vocabria injectable.

Grossesse

- **Vocabria n'est pas recommandé durant la grossesse.** Si nécessaire, votre médecin examinera les bénéfices pour vous et le risque pour votre bébé liés à l'administration d'injections de Vocabria pendant que vous êtes enceinte. Si vous planifiez une grossesse, **parlez-en à l'avance à votre médecin.**
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, n'arrêtez pas vos rendez-vous pour recevoir Vocabria injectable sans avoir consulté votre médecin.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Le passage des composants de Vocabria injectable dans le lait maternel **n'est pas connu**. Toutefois, il est possible que le cabotégravir puisse passer dans le lait maternel pendant 12 mois après la dernière injection de Vocabria.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vocabria 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 les injections de Vocabria sont administrées

Vous recevrez Vocabria **sous forme d'injection**, une fois par mois ou une fois tous les 2 mois, avec un autre médicament injectable appelé rilpivirine. Votre médecin vous précisera le calendrier d'administration.

Un(e) infirmier/ère ou un médecin vous administrera Vocabria par une injection dans le muscle de la fesse (*injection intramusculaire ou IM*).

Lorsque vous commencerez le traitement par Vocabria pour la première fois, vous et votre médecin pourrez décider de commencer le traitement avec des comprimés de cabotégravir ou de commencer le traitement directement avec une injection de Vocabria :

- Si vous décidez de commencer le traitement avec des comprimés, votre médecin vous dira :
 - de prendre un comprimé de Vocabria 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant environ **un mois**,
 - ensuite, vous recevrez des **injections mensuelles ou tous les 2 mois**.

Le premier mois de traitement par les comprimés de Vocabria et rilpivirine s'appelle la **période d'instauration orale**. Elle permet à votre médecin d'évaluer si vous pouvez passer aux injections.

Calendrier d'injection mensuelle

Quel médicament	Quand	
	Première injection	Deuxième injection et suivantes, tous les mois
Vocabria	Injection de 600 mg	Injection de 400 mg tous les mois
Rilpivirine	Injection de 900 mg	Injection de 600 mg tous les mois

Calendrier d'injection tous les 2 mois

Quel médicament	Quand	
	Première et deuxième injections, à un mois d'intervalle	Troisième injection et suivantes, tous les 2 mois
Vocabria	Injection de 600 mg	Injection de 600 mg tous les 2 mois
Rilpivirine	Injection de 900 mg	Injection de 900 mg tous les 2 mois

Si vous oubliez une injection de Vocabria

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

Il est important de respecter vos rendez-vous programmés à intervalles réguliers pour recevoir votre injection afin de contrôler le VIH et d'empêcher la maladie de s'aggraver. Si vous envisagez d'arrêter le traitement, adressez-vous à votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que vous ne pourrez pas recevoir votre injection de Vocabria à la date habituelle. Votre médecin pourra vous recommander de prendre les comprimés de Vocabria ou un autre traitement contre le VIH à la place, en attendant de pouvoir recevoir à nouveau Vocabria injectable.

Si vous avez reçu plus de Vocabria 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.

N'arrêtez pas de recevoir les injections de Vocabria sans l'avis de votre médecin.

Continuez à recevoir les injections de Vocabria aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Ne les arrêtez pas, sauf si votre médecin vous l'a recommandé. En cas d'arrêt,

votre médecin doit vous faire débiter un autre traitement contre le VIH au plus tard un mois après votre dernière injection de Vocabria si vous recevez des injections tous les mois et au plus tard deux mois après votre dernière injection de Vocabria si vous recevez des injections tous les deux mois, afin de réduire le risque de développer une résistance virale.

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.

Réactions allergiques

Vocabria 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:

- réaction cutanée (*éruption, urticaire*)
- température corporelle élevée (*fièvre*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), provoquant des difficultés à respirer
- douleurs musculaires ou articulaires.

➔ **Consultez immédiatement un médecin.** Votre médecin pourra décider d'effectuer des analyses hépatiques (pour votre foie), rénales (pour vos reins) ou sanguines, et pourra vous demander d'arrêter de prendre Vocabria.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** :

- maux de tête
- réactions au site d'injection. Au cours des études cliniques, ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée et sont devenus moins fréquents au cours du temps. Les symptômes peuvent inclure :
 - très fréquents : douleur et inconfort, un durcissement ou une grosseur
 - fréquents : rougeur, démangeaisons, gonflement, sensation de chaleur, bleus (pouvant inclure un changement de couleur ou une accumulation de sang sous la peau)
 - peu fréquents : engourdissement, saignement mineur, abcès (accumulation de pus) ou cellulite (sensation de chaleur, gonflement ou rougeur)
- sensation de chaleur (*fièvre*), pouvant survenir dans la semaine suivant les injections.

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent 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*)

- diarrhées
- éruption cutanée
- douleur musculaire (*myalgie*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- sensation de faiblesse (*asthénie*)
- sensation de malaise général (*malaise*)
- prise de poids.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- tentative de suicide et pensées suicidaires (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)
- réaction allergique (*hypersensibilité*)
- urticaire
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), provoquant des difficultés à respirer
- sensation de somnolence
- étourdissement, pendant ou après une injection. Cela peut entraîner un évanouissement.
- atteinte du foie (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)
- modifications des résultats d'analyses sanguines concernant le foie (augmentation des *transaminases* ou augmentation de la *bilirubine*).

Autres effets indésirables pouvant apparaître dans les tests sanguins

- une augmentation des lipases (une substance produite par le pancréas)

Autres effets indésirables éventuels

Les personnes recevant le traitement par Vocabria et rilpivirine contre le VIH peuvent présenter d'autres effets indésirables.

Pancréatite

Si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'abdomen (ventre), cela peut être dû à une inflammation de votre pancréas (pancréatite).

→ **Informez votre médecin**, surtout si la douleur se propage et s'aggrave.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Au début du traitement, le système immunitaire se renforce, ainsi le corps commence à combattre les infections.

Des symptômes d'infection et d'inflammation peuvent survenir, causés par :

- des infections anciennes et cachées qui réapparaissent alors que le corps lutte contre celles-ci
- l'attaque des tissus sains du corps par le système immunitaire (*maladies auto-immunes*).

Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH.

Les symptômes peuvent inclure :

- **une faiblesse musculaire et/ou des douleurs musculaires**

- **des douleurs articulaires** ou **un gonflement articulaire**
- **une faiblesse** partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc
- **des palpitations** ou **des tremblements**
- **une hyperactivité** (agitation et mouvements excessifs).

Si vous présentez un ou plusieurs symptômes d'infection :

- ➔ **Prévenez immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments contre l'infection sans l'avis de votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

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. 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 Vocabria

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 pas congeler.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vocabria

- La substance active est le cabotégavir.

Chaque flacon de 2 mL contient 400 mg de cabotégavir.

Les autres composants sont :

Mannitol (E421)

Polysorbate 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Eau pour préparations injectables

Comment se présente Vocabria et contenu de l'emballage extérieur

Le cabotégavir en suspension injectable à libération prolongée se présente sous la forme d'un flacon en verre brun muni d'un bouchon en caoutchouc. La boîte contient également 1 seringue, 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection.

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 SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parme, 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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malte

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Portugal

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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 <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions d'utilisation de Vocabria injectable 2 mL :

Résumé

Une dose complète nécessite deux injections : **VOCABRIA et rilpivirine**
2 mL de cabotégravir et 2 mL de rilpivirine.

Le cabotégravir et la rilpivirine sont des suspensions qui ne nécessitent pas de dilution ou de reconstitution supplémentaire. Les étapes de préparation sont identiques pour les deux médicaments.

Le cabotégravir et la rilpivirine sont administrés exclusivement par voie intramusculaire. Les deux injections doivent être administrées dans le muscle fessier. L'ordre des administrations est sans importance.

Remarque : Le site ventro-glutéal est recommandé.

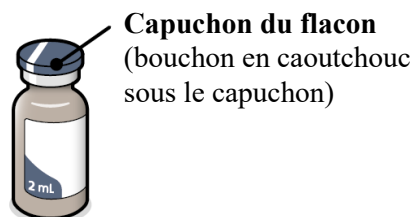


Informations concernant la conservation

- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas congeler.

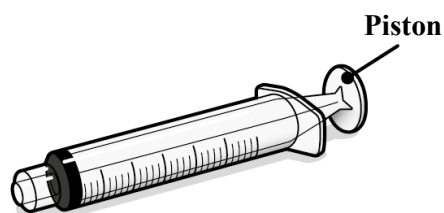
Flacon de cabotégravir



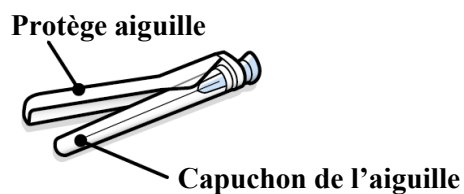
Adaptateur pour flacon



Seringue



Aiguille pour injection



Votre boîte contient

- 1 flacon de cabotégravir
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 seringue
- 1 aiguille pour injection (0,65 mm, 38 mm [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

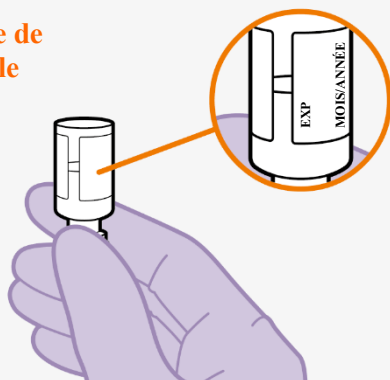
- 2 tampons imbibés d'alcool
- 2 compresses de gaze
- un conteneur adapté pour objets pointus et tranchants
- 1 boîte de rilpivirine 2 mL

Veillez à disposer de la boîte de rilpivirine à proximité avant de débuter la procédure.

Préparation

1. Inspectez le flacon

Vérifiez la date de péremption et le médicament



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

Remarque : Le flacon de cabotégravir est en verre brun.

Ne pas utiliser si la date de péremption est dépassée.

2. Attendez 15 minutes



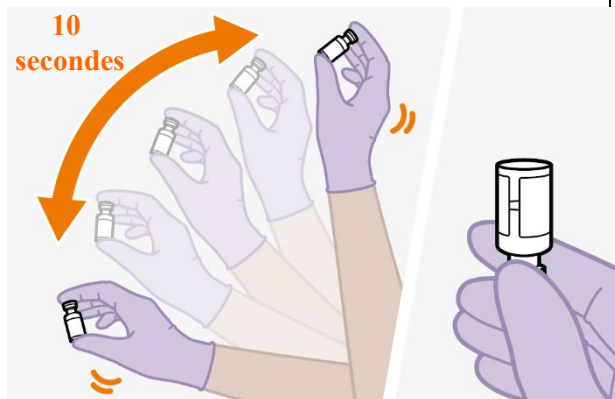
Attendez 15 minutes



- Si la boîte a été conservée au réfrigérateur, retirez-la du réfrigérateur et attendez au moins 15 minutes avant de pratiquer l'injection, afin de laisser le médicament atteindre la température ambiante.

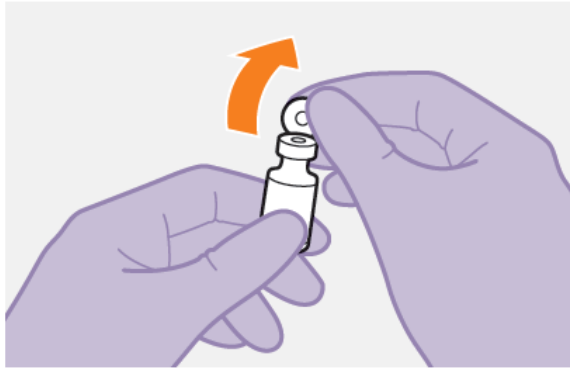
3. Agitez vigoureusement

10 secondes



- 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 également normal de voir de petites bulles d'air.

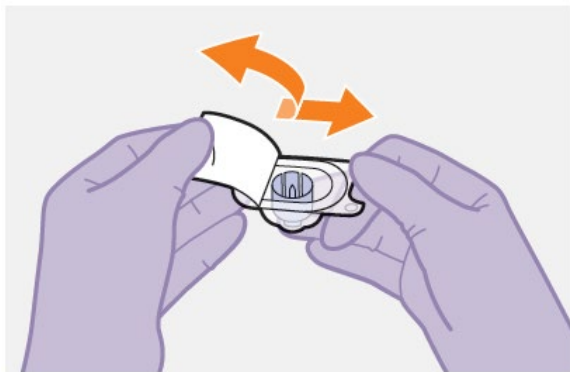
4. Retirez le capuchon du flacon



- 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.

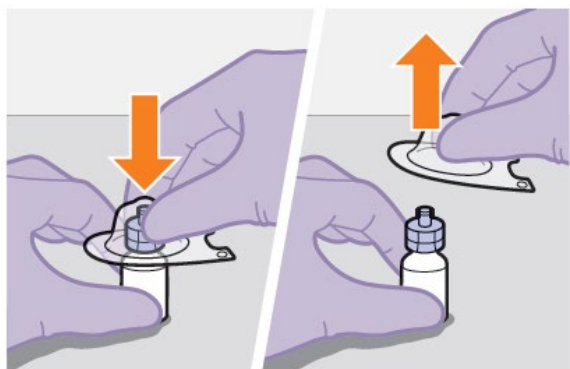
5. Retirez la pellicule pour ouvrir l'adaptateur pour flacon



- Retirez la pellicule en papier au dos de l'emballage de l'adaptateur pour flacon.

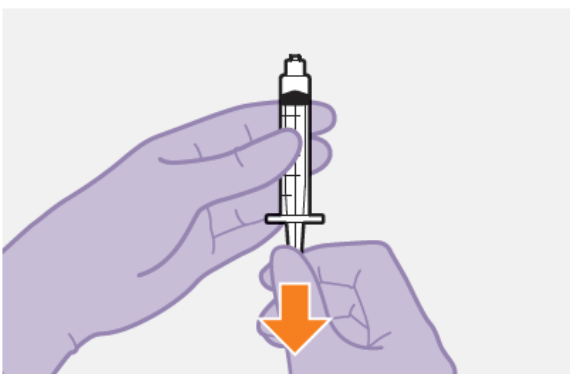
Remarque : Maintenez l'adaptateur en place dans son emballage pour l'étape suivante.

6. Fixez l'adaptateur pour flacon



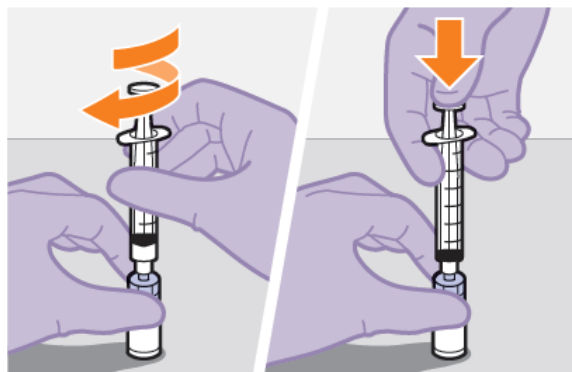
- Appuyez sur le flacon avec l'adaptateur pour flacon de manière verticale et vers le bas en utilisant l'emballage, comme illustré. L'adaptateur pour flacon doit s'enclencher solidement.
- Lorsque vous êtes prêt(e), retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon, comme illustré.

7. Préparez la seringue



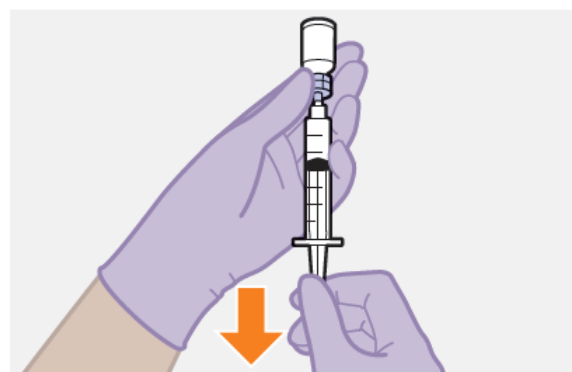
- Retirez la seringue de son emballage.
- Aspirez 1 mL d'air dans la seringue. Cela facilitera ultérieurement l'aspiration du liquide.

8. Fixez la seringue



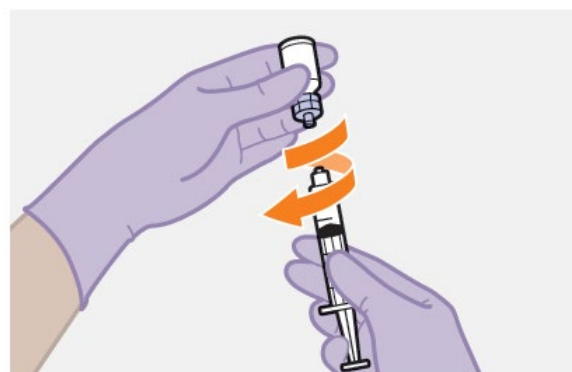
- Tenez fermement l'adaptateur pour flacon et le flacon, comme illustré.
- Vissez fermement la seringue sur l'adaptateur pour flacon.
- Appuyez sur le piston jusqu'au bout afin de pousser l'air dans le flacon.

9. Aspirez lentement la dose



- Retournez la seringue et le flacon et aspirez lentement autant de liquide que possible dans la seringue. Il est possible qu'il y ait plus de liquide que nécessaire pour une dose.

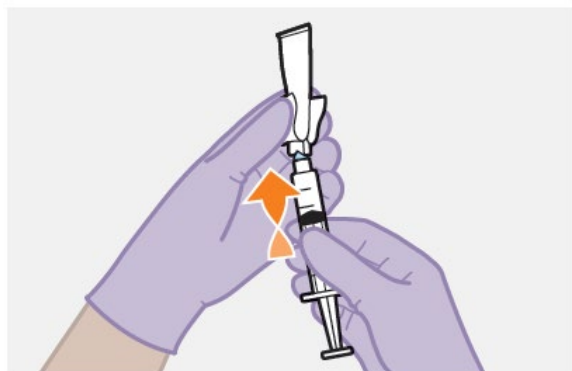
10. Dévissez la seringue



- Dévissez la seringue de l'adaptateur pour flacon, en tenant l'adaptateur pour flacon comme illustré.

Remarque : Maintenez la seringue en position verticale afin d'éviter les fuites. Vérifiez que la suspension de cabotégravir a un aspect homogène et blanc à rose pâle.

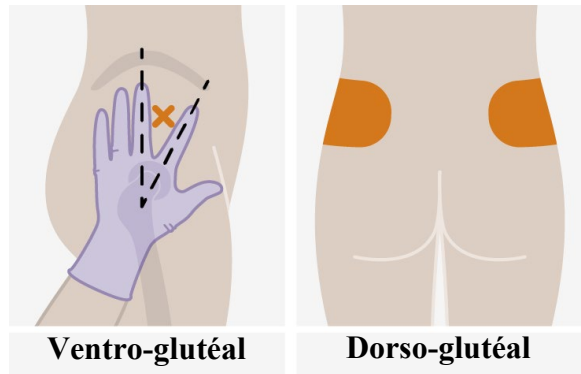
11. Fixez l'aiguille



- 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.
- Retirez l'aiguille de son emballage.

Injection

12. Préparez le site d'injection



Les injections doivent être administrées dans le muscle fessier.

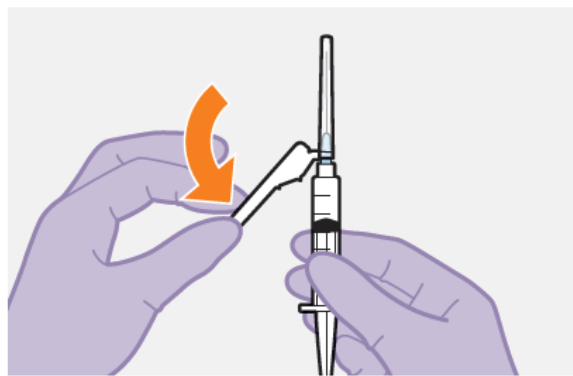
Sélectionnez l'une des zones suivantes pour l'injection :

- Ventro-glutéale (recommandée)
- Dorso-glutéale (quadrant supérieur externe)

Remarque : Uniquement pour une administration intramusculaire dans le muscle fessier

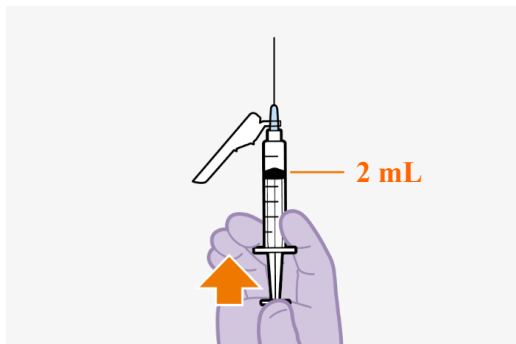
Ne pas injecter par voie intraveineuse.

13. Retirez le capuchon



- Dépliez le protège aiguille loin de l'aiguille.
- Retirez le capuchon de l'aiguille pour injection.

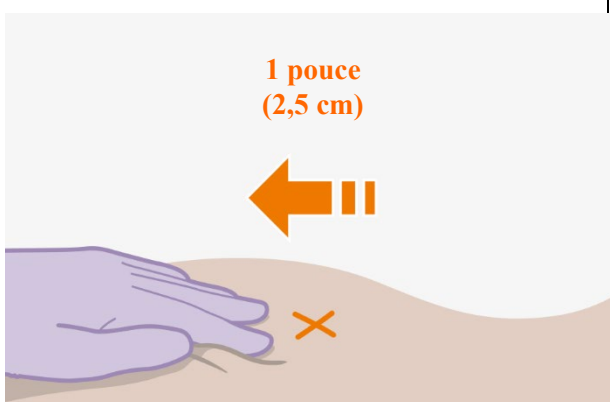
14. Retirez l'excédent de liquide



- Tenez la seringue en orientant l'aiguille vers le haut. Appuyez sur le piston jusqu'à atteindre la dose de 2 mL afin d'éliminer l'excédent de liquide et les bulles d'air.

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

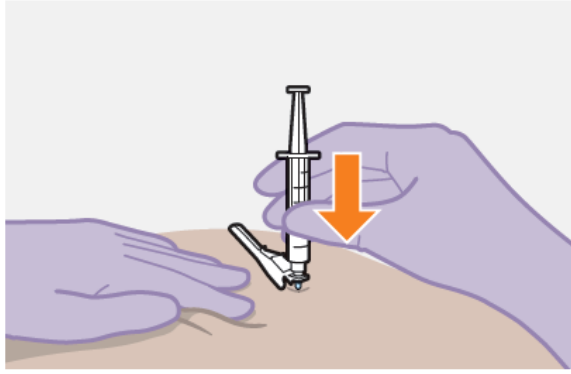
15. Étirez la peau



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

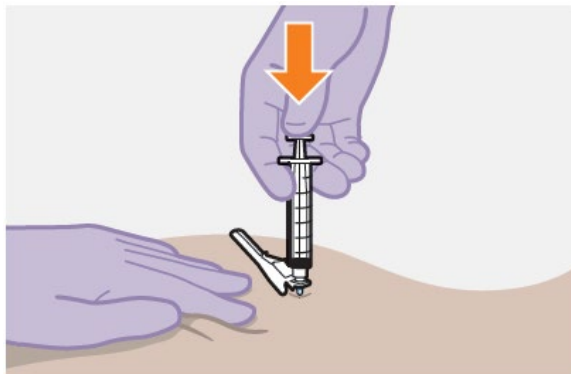
- Tirez fermement la peau recouvrant le site d'injection, en la déplaçant d'environ 2,5 cm (un pouce).
- Maintenez-la dans cette position pour pratiquer l'injection.

16. Enfoncez l'aiguille



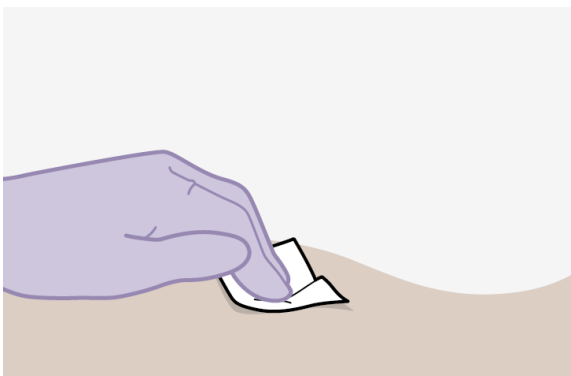
- Enfoncez l'aiguille sur toute sa longueur ou à une profondeur suffisante pour atteindre le muscle.

17. Injectez la dose



- 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.

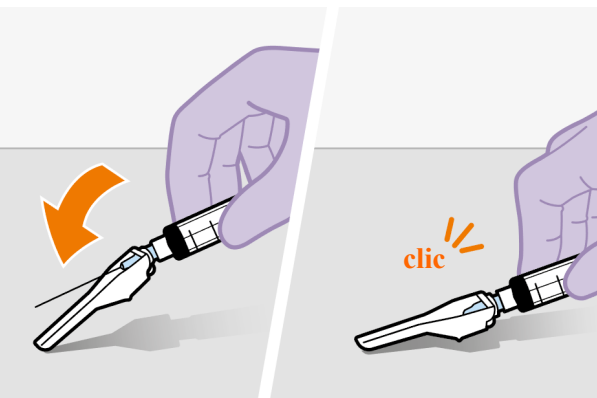
18. Évaluez le site d'injection



- 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.

Ne massez pas la zone.

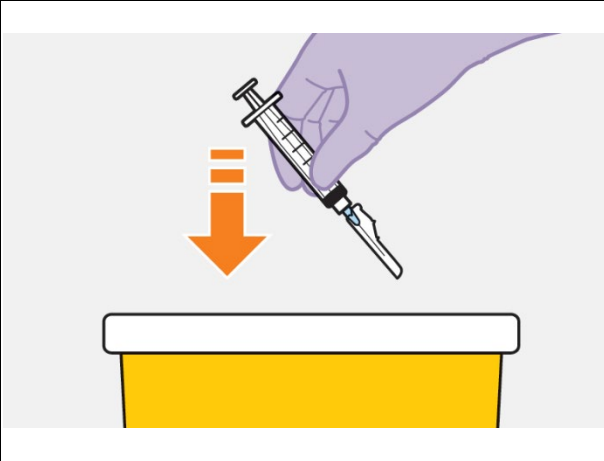
19. Sécurisez l'aiguille



- Repliez le protège aiguille par-dessus l'aiguille.
- Appuyez doucement sur une surface dure afin de verrouiller le protège aiguille.
- Le verrouillage du protège aiguille émettra un clic.

Après l'injection

20. Éliminez en toute sécurité



- Éliminez les aiguilles, seringues, flacons et adaptateurs pour flacons usagés conformément à la législation locale relative à la santé et à la sécurité.

Répétez la procédure pour le 2^{ème} médicament



Si vous n'avez pas encore injecté les deux médicaments, suivez les étapes de préparation et d'injection de la rilpivirine dont les instructions d'utilisation sont spécifiques.

Questions et Réponses

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

Une fois la suspension prélevée dans la seringue, l'injection doit être administrée immédiatement, d'un point de vue microbiologique.

La stabilité physicochimique dans les conditions d'emploi a été démontrée pendant 2 heures à 25°C.

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

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

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

3. L'ordre d'administration des médicaments est-il important ?

Non, l'ordre est sans importance.

4. 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 ?

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.

5. Pourquoi le mode d'administration ventro-glutéal est-il recommandé ?

L'administration ventro-glutéale, à savoir dans le muscle moyen fessier, est recommandée car cette zone est éloignée des principaux nerfs et vaisseaux sanguins. L'administration dorso-glutéale, 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

Vocabria 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 d'utiliser 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 que Vocabria et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vocabria
3. Comment les injections de Vocabria sont administrées
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vocabria
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vocabria et dans quels cas est-il utilisé

Vocabria injectable contient la substance active appelée cabotégravir. Le cabotégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé *inhibiteurs d'intégrase (INI)*.

Vocabria injectable est utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, qui reçoivent également un autre médicament antirétroviral appelé rilpivirine et dont l'infection par le VIH-1 est contrôlée.

Les injections de Vocabria ne guérissent pas l'infection par le VIH ; elles maintiennent la quantité de virus présente dans votre corps à un niveau bas. Cela permet de maintenir le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs, importants pour aider votre corps à combattre les infections.

Vocabria injectable est toujours administré en association avec l'injection d'un autre médicament antirétroviral appelé *rilpivirine injectable*. Consultez la notice de la rilpivirine pour plus d'informations sur ce médicament.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vocabria

Ne recevez jamais Vocabria injectable :

- 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 prenez l'un des médicaments suivants, car ils peuvent modifier l'action de Vocabria :
 - **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).

→ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **adressez-vous à votre médecin.**

Avvertissements et précautions

Réaction allergique

Vocabria 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 Vocabria.

→ **Lisez les informations** contenues dans la rubrique 4 de cette notice.

Problèmes au foie, incluant une hépatite B et/ou C

Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes au niveau de votre foie, incluant une hépatite B et/ou C. Votre médecin pourra évaluer la sévérité de votre maladie hépatique avant de décider si vous pouvez prendre Vocabria.

Soyez vigilant aux symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves.

Vous devez connaître les signes et symptômes importants auxquels vous devez faire attention lorsque vous prenez Vocabria. Il s'agit notamment :

- des symptômes d'infection
- des symptômes d'atteinte du foie.

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

Si vous présentez un ou plusieurs symptômes d'infection ou d'atteinte du foie :

→ **Informez-en immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments pour traiter l'infection sans l'avis de votre médecin.

La régularité des rendez-vous est importante

Il est important que vous vous **présentiez à vos rendez-vous programmés** pour recevoir votre injection de Vocabria, afin de contrôler votre infection par le VIH et d'empêcher votre maladie de s'aggraver. Parlez à votre médecin si vous envisagez d'arrêter le traitement. Si vous recevez votre injection de Vocabria en retard ou si vous arrêtez de recevoir Vocabria, vous devez prendre d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH et réduire le risque de développer une résistance virale.

Vocabria injectable est un médicament à action prolongée. Si vous arrêtez le traitement, des taux faibles de cabotégravir (la substance active de Vocabria) peuvent rester dans votre organisme pendant 12 mois voire plus après votre dernière injection. Ces faibles taux de cabotégravir ne pourront pas contrôler le virus et le virus pourrait devenir résistant. Vous devez débiter un autre traitement contre le VIH au plus tard un mois après votre dernière injection de Vocabria si vous recevez des injections tous les mois et au plus tard deux mois après votre dernière injection de Vocabria si vous recevez des injections tous les deux mois.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et Vocabria injectable

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

Vocabria ne doit pas être administré avec d'autres médicaments (voir « Ne recevez jamais Vocabria injectable » plus haut à la rubrique 2).

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

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- de la **rifabutine** (pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose).
- ➔ **Informez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez ce médicament. Votre médecin pourra décider que vous avez besoin d'exams supplémentaires.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse :

- ➔ **Parlez-en à votre médecin** avant de recevoir Vocabria injectable.

Grossesse

- **Vocabria n'est pas recommandé durant la grossesse**. Si nécessaire, votre médecin examinera les bénéfices pour vous et le risque pour votre bébé liés à l'administration d'injections de Vocabria pendant que vous êtes enceinte. Si vous planifiez une grossesse, **parlez-en à l'avance à votre médecin**.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, n'arrêtez pas vos rendez-vous pour recevoir Vocabria injectable sans avoir consulté votre médecin.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Le passage des composants de Vocabria injectable dans le lait maternel **n'est pas connu**. Toutefois, il est possible que le cabotégravir puisse passer dans le lait maternel pendant 12 mois après la dernière injection de Vocabria.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vocabria 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 les injections de Vocabria sont administrées

Vous recevrez Vocabria **sous forme d'injection**, une fois par mois ou une fois tous les 2 mois, avec un autre médicament injectable appelé rilpivirine. Votre médecin vous précisera le calendrier d'administration.

Un(e) infirmier/ère ou un médecin vous administrera Vocabria par une injection dans le muscle de la fesse (*injection intramusculaire ou IM*).

Lorsque vous commencerez le traitement par Vocabria pour la première fois, vous et votre médecin pourrez décider de commencer le traitement avec des comprimés de Vocabria ou de commencer le traitement directement avec une injection de Vocabria :

- Si vous décidez de commencer le traitement avec des comprimés, votre médecin vous dira :
 - de prendre un comprimé de Vocabria 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant environ **un mois**,
 - ensuite, vous recevrez des **injections mensuelles ou tous les 2 mois**.

Le premier mois de traitement par les comprimés de Vocabria et rilpivirine s'appelle la **période d'instauration orale**. Elle permet à votre médecin d'évaluer si vous pouvez passer aux injections.

Calendrier d'injection mensuelle

Quel médicament	Quand	
	Première injection	Deuxième injection et suivantes, tous les mois
Vocabria	Injection de 600 mg	Injection de 400 mg tous les mois
Rilpivirine	Injection de 900 mg	Injection de 600 mg tous les mois

Calendrier d'injection tous les 2 mois

Quel médicament	Quand	
	Première et deuxième injections, à un mois d'intervalle	Troisième injection et suivantes, tous les 2 mois
Vocabria	Injection de 600 mg	Injection de 600 mg tous les 2 mois
Rilpivirine	Injection de 900 mg	Injection de 900 mg tous les 2 mois

Si vous oubliez une injection de Vocabria

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

Il est important de respecter vos rendez-vous programmés à intervalles réguliers pour recevoir votre injection afin de contrôler le VIH et d'empêcher la maladie de s'aggraver. Si vous envisagez d'arrêter le traitement, adressez-vous à votre médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que vous ne pourrez pas recevoir votre injection de Vocabria à la date habituelle. Votre médecin pourra vous recommander de prendre les comprimés de Vocabria ou un autre traitement contre le VIH à la place, en attendant de pouvoir recevoir à nouveau Vocabria injectable.

Si vous avez reçu plus de Vocabria 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.

N'arrêtez pas de recevoir les injections de Vocabria sans l'avis de votre médecin.

Continuez à recevoir les injections de Vocabria aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Ne les arrêtez pas, sauf si votre médecin vous l'a recommandé. En cas d'arrêt, votre médecin doit vous faire débuter un autre traitement contre le VIH au plus tard un mois après votre dernière injection de Vocabria si vous recevez des injections tous les mois et au plus tard deux mois après votre dernière injection de Vocabria si vous recevez des injections tous les deux mois, afin de réduire le risque de développer une résistance virale.

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.

Réactions allergiques

Vocabria 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:

- réaction cutanée (*éruption, urticaire*)
- température corporelle élevée (*fièvre*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), provoquant des difficultés à respirer
- douleurs musculaires ou articulaires.

➔ **Consultez immédiatement un médecin.** Votre médecin pourra décider d'effectuer des analyses hépatiques (pour votre foie), rénales (pour vos reins) ou sanguines, et pourra vous demander d'arrêter de prendre Vocabria.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** :

- maux de tête
- réactions au site d'injection. Au cours des études cliniques, ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée et sont devenus moins fréquents au cours du temps. Les symptômes peuvent inclure :
 - très fréquents : douleur et inconfort, un durcissement ou une grosseur
 - fréquents : rougeur, démangeaisons, gonflement, sensation de chaleur, bleus (pouvant inclure un changement de couleur ou une accumulation de sang sous la peau)
 - peu fréquents : engourdissement, saignement mineur, abcès (accumulation de pus) ou cellulite (sensation de chaleur, gonflement ou rougeur)
- sensation de chaleur (*fièvre*), pouvant survenir dans la semaine suivant les injections.

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent 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*)
- diarrhées
- éruption cutanée
- douleur musculaire (*myalgie*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- sensation de faiblesse (*asthénie*)
- sensation de malaise général (*malaise*)
- prise de poids.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- tentative de suicide et pensées suicidaires (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)
- réaction allergique (*hypersensibilité*)
- urticaire
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), provoquant des difficultés à respirer
- sensation de somnolence
- étourdissement, pendant ou après une injection. Cela peut entraîner un évanouissement.
- atteinte du foie (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)
- modifications des résultats d'analyses sanguines concernant le foie (augmentation des *transaminases* ou augmentation de la *bilirubine*).

Autres effets indésirables pouvant apparaître dans les tests sanguins

- une augmentation des lipases (une substance produite par le pancréas)

Autres effets indésirables éventuels

Les personnes recevant le traitement par Vocabria et rilpivirine contre le VIH peuvent présenter d'autres effets indésirables.

Pancréatite

Si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'abdomen (ventre), cela peut être dû à une inflammation de votre pancréas (pancréatite).

➔ **Informez votre médecin**, surtout si la douleur se propage et s'aggrave.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Au début du traitement, le système immunitaire se renforce, ainsi le corps commence à combattre les infections.

Des symptômes d'infection et d'inflammation peuvent survenir, causés par :

- des infections anciennes et cachées qui réapparaissent alors que le corps lutte contre celles-ci
- l'attaque des tissus sains du corps par le système immunitaire (*maladies auto-immunes*).

Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH.

Les symptômes peuvent inclure :

- **une faiblesse musculaire** et/ou **des douleurs musculaires**
- **des douleurs articulaires** ou **un gonflement articulaire**
- **une faiblesse** partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc
- **des palpitations** ou **des tremblements**
- **une hyperactivité** (agitation et mouvements excessifs).

Si vous présentez un ou plusieurs symptômes d'infection :

- ➔ **Prévenez immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments contre l'infection sans l'avis de votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

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. 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 Vocabria

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 pas congeler.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vocabria

- 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 Vocabria et contenu de l'emballage extérieur

Le cabotégravir en suspension injectable à libération prolongée se présente sous la forme d'un flacon en verre brun muni d'un bouchon en caoutchouc. La boîte contient également 1 seringue, 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection.

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 SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malte

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@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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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 <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions d'utilisation de Vocabria injectable 3 mL :

Résumé

Une dose complète nécessite deux injections : **VOCABRIA et rilpivirine**
3 mL de cabotégravir et 3 mL de rilpivirine.

Le cabotégravir et la rilpivirine sont des suspensions qui ne nécessitent pas de dilution ou de reconstitution supplémentaire. Les étapes de préparation sont identiques pour les deux médicaments.

Le cabotégravir et la rilpivirine sont administrés exclusivement par voie intramusculaire. Les deux injections doivent être administrées dans le muscle fessier. L'ordre des administrations est sans importance.

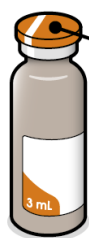
▮ **Remarque :** Le site ventro-glutéal est recommandé.



Informations concernant la conservation

- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- ▮ Ne pas congeler.

Flacon de cabotégravir

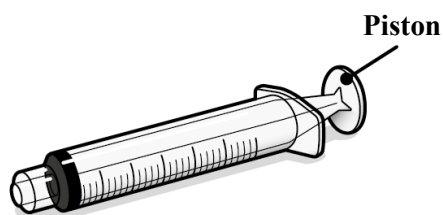


Capuchon du
flacon
(bouchon en
caoutchouc sous
le capuchon)

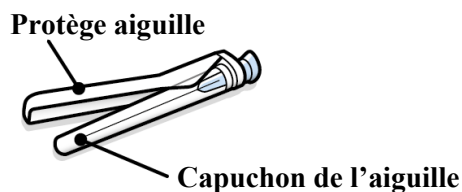
Adaptateur pour flacon



Seringue



Aiguille pour injection



Votre boîte contient

- 1 flacon de cabotégravir
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 seringue
- 1 aiguille pour injection (0,65 mm, 38 mm [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

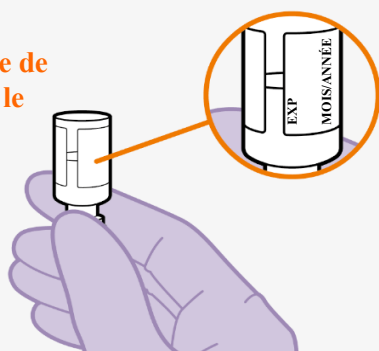
- gants non stériles
- 2 tampons imbibés d'alcool
- 2 compresses de gaze
- un conteneur adapté pour objets pointus et tranchants
- 1 boîte de rilpivirine 3 mL

Veillez à disposer de la boîte de rilpivirine à proximité avant de débiter la procédure.

Préparation

1. Inspectez le flacon

Vérifiez la date de péremption et le médicament



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

Remarque : Le flacon de cabotégravir est en verre brun.
Ne pas utiliser si la date de péremption est dépassée.

2. Attendez 15 minutes



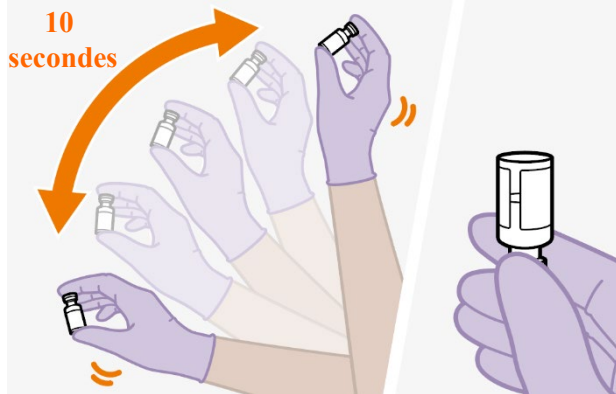
Attendez 15 minutes



- Si la boîte a été conservée au réfrigérateur, retirez-la du réfrigérateur et attendez au moins 15 minutes avant de pratiquer l'injection, afin de laisser le médicament atteindre la température ambiante.

3. Agitez vigoureusement

10 secondes



- 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 également normal de voir de petites bulles d'air.

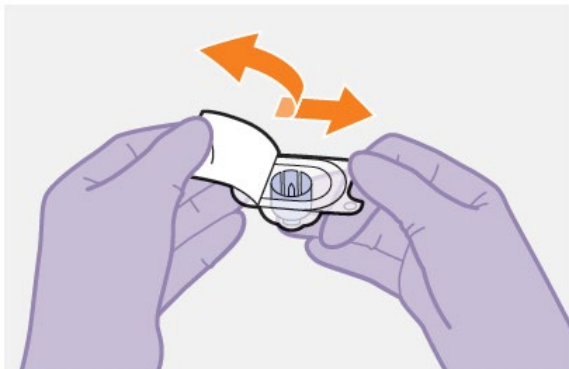
4. Retirez le capuchon du flacon



- 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.

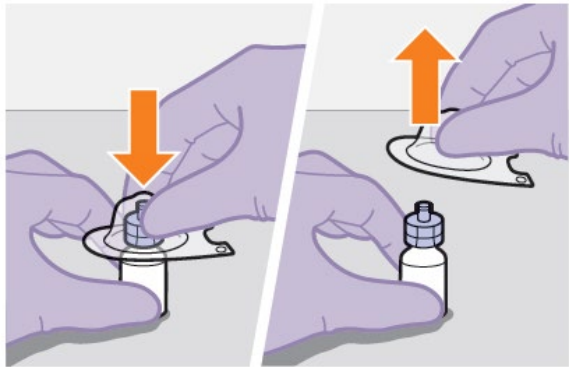
5. Retirez la pellicule pour ouvrir l'adaptateur pour flacon



- Retirez la pellicule en papier au dos de l'emballage de l'adaptateur pour flacon.

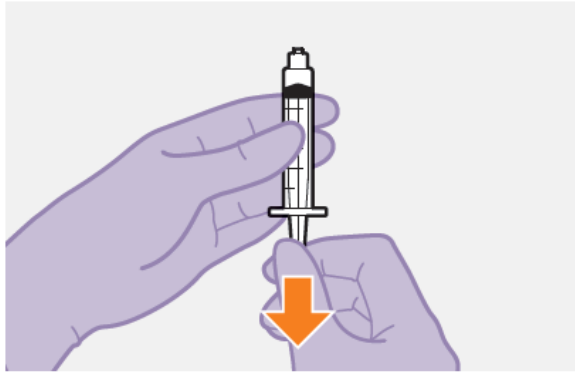
Remarque : Maintenez l'adaptateur en place dans son emballage pour l'étape suivante.

6. Fixez l'adaptateur pour flacon



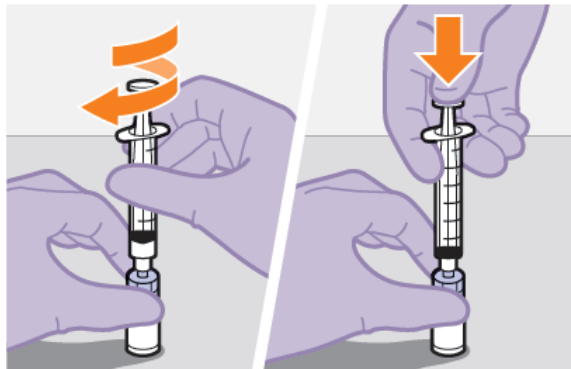
- Appuyez sur le flacon avec l'adaptateur pour flacon de manière verticale et vers le bas en utilisant l'emballage, comme illustré. L'adaptateur pour flacon doit s'enclencher solidement.
- Lorsque vous êtes prêt(e), retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon, comme illustré.

7. Préparez la seringue



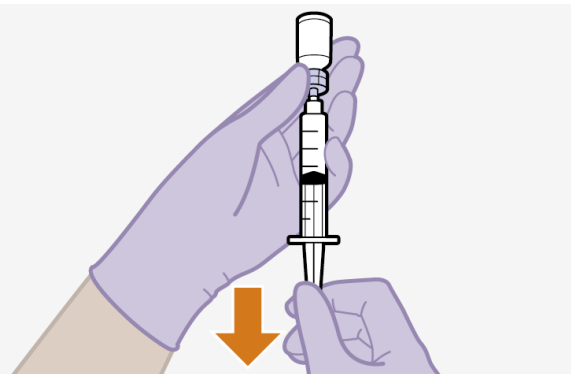
- Retirez la seringue de son emballage.
- Aspirez 1 mL d'air dans la seringue. Cela facilitera ultérieurement l'aspiration du liquide.

8. Fixez la seringue



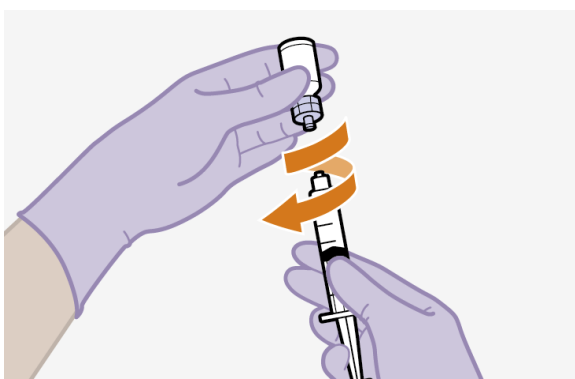
- Tenez fermement l'adaptateur pour flacon et le flacon, comme illustré.
- Vissez fermement la seringue sur l'adaptateur pour flacon.
- Appuyez sur le piston jusqu'au bout afin de pousser l'air dans le flacon.

9. Aspirez lentement la dose



- Retournez la seringue et le flacon et aspirez lentement autant de liquide que possible dans la seringue. Il est possible qu'il y ait plus de liquide que nécessaire pour une dose.

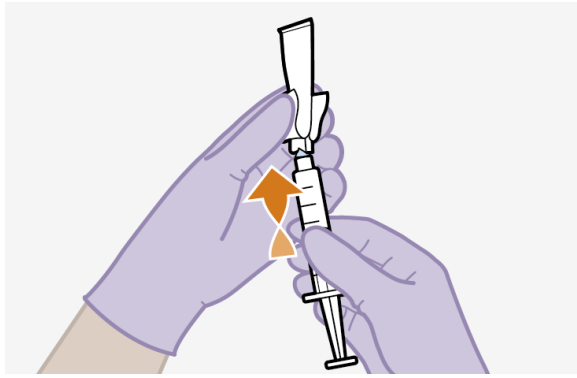
10. Dévissez la seringue



- Dévissez la seringue de l'adaptateur pour flacon, en tenant l'adaptateur pour flacon comme illustré.

Remarque : Maintenez la seringue en position verticale afin d'éviter les fuites. Vérifiez que la suspension de cabotégravir a un aspect homogène et blanc à rose pâle.

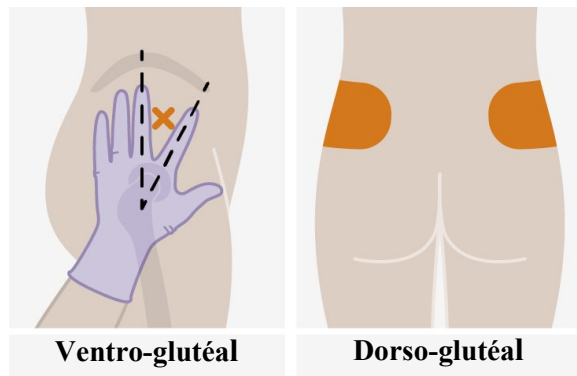
11. Fixez l'aiguille



- 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.
- Retirez l'aiguille de son emballage.

Injection

12. Préparez le site d'injection



Les injections doivent être administrées dans le muscle fessier.

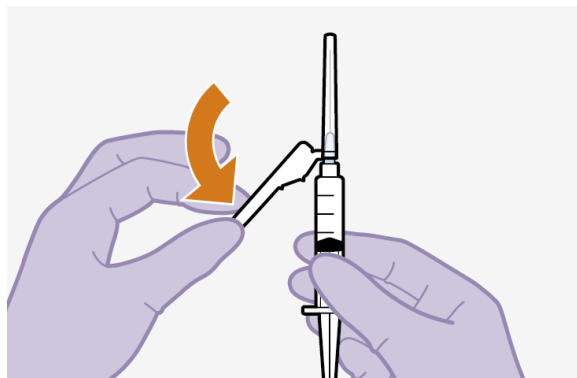
Sélectionnez l'une des zones suivantes pour l'injection :

- Ventro-glutéale (recommandée)
- Dorso-glutéale (quadrant supérieur externe)

Remarque : Uniquement pour une administration intramusculaire dans le muscle fessier

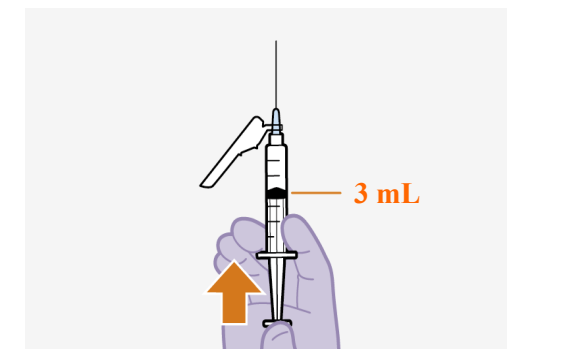
Ne pas injecter par voie intraveineuse.

13. Retirez le capuchon



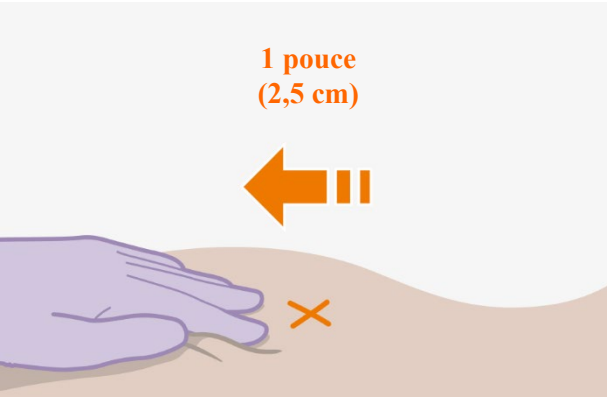
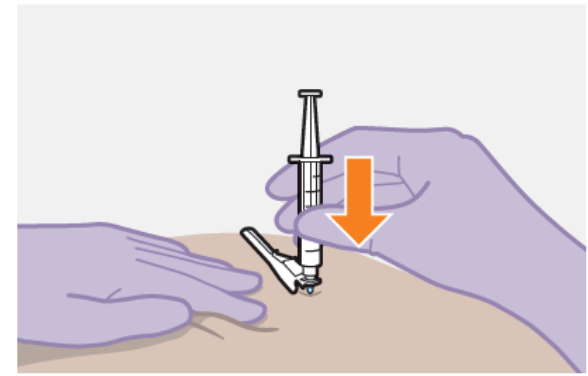
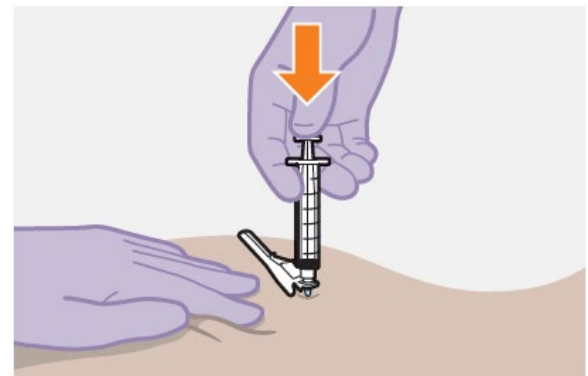
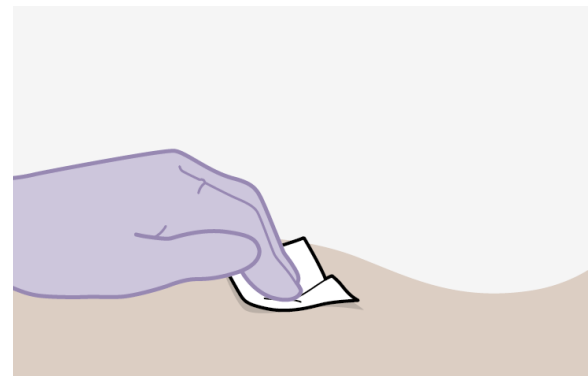
- Dépliez le protège aiguille loin de l'aiguille.
- Retirez le capuchon de l'aiguille pour injection.

14. Retirez l'excédent de liquide

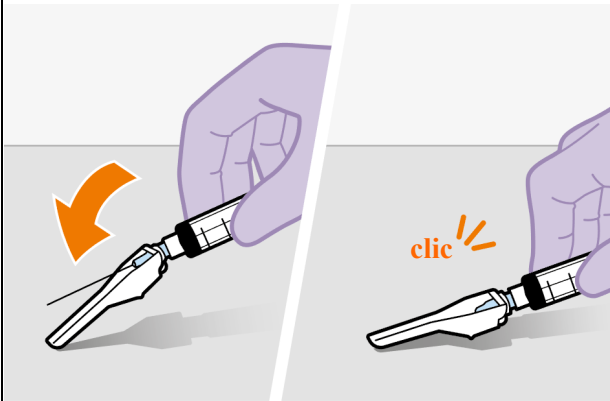


- Tenez la seringue en orientant l'aiguille vers le haut. Appuyez sur le piston jusqu'à atteindre la dose de 3 mL afin d'éliminer l'excédent de liquide et les bulles d'air.

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

<p>15. Étirez la peau</p> 	<p>Utilisez la technique d'injection en Z afin de réduire au minimum le risque de fuite du médicament depuis le site d'injection.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>16. Enfoncez l'aiguille</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfoncez l'aiguille sur toute sa longueur ou à une profondeur suffisante pour atteindre le muscle.
<p>17. Injectez la dose</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>18. Évaluez le site d'injection</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Ne massez pas la zone.</p>

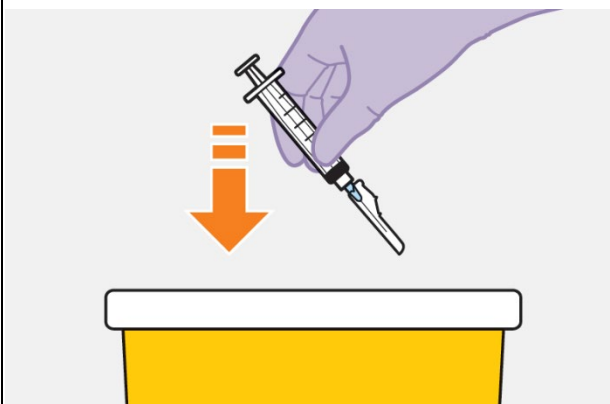
19. Sécurisez l'aiguille



- Repliez le protège aiguille par-dessus l'aiguille.
- Appuyez doucement sur une surface dure afin de verrouiller le protège aiguille.
- Le verrouillage du protège aiguille émettra un clic.

Après l'injection

20. Éliminez en toute sécurité



- Éliminez les aiguilles, seringues, flacons et adaptateurs pour flacons usagés conformément à la législation locale relative à la santé et à la sécurité.

Répétez la procédure pour le 2^{ème} médicament



Si vous n'avez pas encore injecté les deux médicaments, suivez les étapes de préparation et d'injection de la rilpivirine dont les instructions d'utilisation sont spécifiques.

Questions et Réponses

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

Une fois la suspension prélevée dans la seringue, l'injection doit être administrée immédiatement, d'un point de vue microbiologique.

La stabilité physicochimique dans les conditions d'emploi a été démontrée pendant 2 heures à 25°C.

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

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

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

3. L'ordre d'administration des médicaments est-il important ?

Non, l'ordre est sans importance.

4. 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 ?

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.

5. Pourquoi le mode d'administration ventro-glutéal est-il recommandé ?

L'administration ventro-glutéale, à savoir dans le muscle moyen fessier, est recommandée car cette zone est éloignée des principaux nerfs et vaisseaux sanguins. L'administration dorso-glutéale, 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

Vocabria 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 que Vocabria, comprimés et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vocabria, comprimés
3. Comment prendre Vocabria, comprimés
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vocabria, comprimés
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vocabria, comprimés et dans quels cas est-il utilisé

Les comprimés de Vocabria contiennent la substance active appelée cabotégravir. Le cabotégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé *inhibiteurs d'intégrase (INI)*.

Les comprimés de Vocabria sont utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, qui reçoivent également un autre médicament antirétroviral appelé rilpivirine et dont l'infection par le VIH-1 est contrôlée.

Les comprimés de Vocabria ne guérissent pas l'infection par le VIH ; ils maintiennent la quantité de virus présente dans votre corps à un niveau bas. Cela permet de maintenir le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs, importants pour aider votre corps à combattre les infections.

Votre médecin vous recommandera de prendre les comprimés de Vocabria avant de recevoir une injection de Vocabria pour la première fois.

Si vous recevez Vocabria injectable, mais que vous n'êtes pas en mesure de recevoir votre injection, votre médecin peut également vous recommander de prendre les comprimés de Vocabria à la place, en attendant de pouvoir recevoir à nouveau l'injection.

Vocabria, comprimés est toujours pris en association avec un autre médicament antirétroviral appelé *rilpivirine, comprimés* pour traiter l'infection par le VIH. Les comprimés de Vocabria et de rilpivirine remplaceront vos médicaments antirétroviraux actuels. Consultez la notice de la rilpivirine pour plus d'informations sur ce médicament.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vocabria, comprimés

Ne prenez jamais Vocabria, comprimés :

- 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 prenez l'un des médicaments suivants, car ils peuvent modifier l'action de Vocabria :
 - **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).

➔ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **adressez-vous à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Réaction allergique

Vocabria 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 prenez Vocabria.

➔ **Lisez les informations** contenues dans la rubrique 4 de cette notice.

Problèmes au foie, incluant une hépatite B et/ou C

Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes au niveau de votre foie, incluant une hépatite B et/ou C. Votre médecin pourra évaluer la sévérité de votre maladie hépatique avant de décider si vous pouvez prendre Vocabria.

Soyez vigilant aux symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves.

Vous devez connaître les signes et symptômes importants auxquels vous devez faire attention lorsque vous prenez Vocabria. Il s'agit notamment :

- des symptômes d'infection
- des symptômes d'atteinte du foie.

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

Si vous présentez un ou plusieurs symptômes d'infection ou d'atteinte du foie :

➔ **Informez-en immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments pour traiter l'infection sans l'avis de votre médecin.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et Vocabria, comprimés

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

Vocabria ne doit pas être pris avec certains autres médicaments (voir « Ne prenez jamais Vocabria, comprimés » plus haut à la rubrique 2) :

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

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- **les médicaments appelés antiacides, pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac.** Les antiacides peuvent empêcher le médicament contenu dans les comprimés de Vocabria d'être absorbé par votre organisme.
Ne prenez pas ces médicaments dans les 2 heures avant de prendre Vocabria ou pendant au moins 4 heures après l'avoir pris.
 - la **rifabutine** (pour traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose).
- ➔ **Informez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez l'un de ces médicaments. Votre médecin pourra décider que vous avez besoin d'examens supplémentaires.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse :

- ➔ **Parlez-en à votre médecin** avant de prendre Vocabria.

Grossesse

- **Vocabria n'est pas recommandé durant la grossesse.** Si nécessaire, votre médecin examinera les bénéfices pour vous et le risque pour votre bébé liés à la prise de Vocabria pendant que vous êtes enceinte. Si vous planifiez une grossesse, **parlez-en à l'avance à votre médecin.**
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, n'arrêtez pas de prendre Vocabria sans avoir consulté votre médecin.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Le passage des composants de Vocabria, comprimés dans le lait maternel **n'est pas connu.**

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vocabria 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.

Informations importantes concernant certains composants de Vocabria

Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance à certains sucres, vous devez le contacter avant de 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 ».

3. Comment prendre Vocabria, comprimés

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.

Vocabria, comprimés doit toujours être pris avec un autre médicament anti-VIH (rilpivirine, comprimés). Vous devez également suivre attentivement les instructions concernant la rilpivirine. La notice est fournie dans la boîte de rilpivirine.

Schéma posologique de Vocabria comprimés, suivi par des injections mensuelles

Quel médicament	Quand		
	Pendant le mois 1 (au moins 28 jours)	Au mois 2 après un mois de comprimés	Mois 3 et suivants
Vocabria	Comprimé de 30 mg une fois par jour	Injection de 600 mg	Injection de 400 mg une fois par mois
Rilpivirine	Comprimé de 25 mg une fois par jour	Injection de 900 mg	Injection de 600 mg une fois par mois

Schéma posologique de Vocabria comprimés, suivi par des injections tous les 2 mois

Quel médicament	Quand		
	Pendant le mois 1 (au moins 28 jours)	Au mois 2 et au mois 3 après un mois de comprimés	Mois 5 et suivants
Vocabria	Comprimé de 30 mg une fois par jour	Injection de 600 mg	Injection de 600 mg tous les 2 mois
Rilpivirine	Comprimé de 25 mg une fois par jour	Injection de 900 mg	Injection de 900 mg tous les 2 mois

Lorsque vous commencez le traitement par Vocabria pour la première fois, vous et votre médecin pourrez décider de commencer le traitement avec des comprimés de Vocabria ou de commencer le traitement directement avec une injection de Vocabria :

Si vous décidez de commencer le traitement avec des comprimés, votre médecin vous dira :

- de prendre un comprimé de Vocabria 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant environ **un mois**,
- ensuite, vous recevrez des **injections mensuelles ou tous les 2 mois**.

Le premier mois de traitement par les comprimés de Vocabria et rilpivirine s'appelle la **période d'instauration orale**. Elle permet à votre médecin d'évaluer si vous pouvez passer aux injections.

Comment prendre les comprimés

Vocabria, comprimés doit être avalé avec une petite quantité d'eau.

Vocabria peut être pris avec ou sans nourriture. Toutefois, lorsque Vocabria est pris en même temps que la rilpivirine, les deux comprimés doivent être pris avec un repas.

Si vous ne pouvez pas recevoir votre injection de Vocabria

Si vous n'êtes pas en mesure de recevoir votre injection de Vocabria, votre médecin peut vous recommander de prendre les comprimés de Vocabria ou un autre traitement contre le VIH à la place, en attendant de pouvoir recevoir à nouveau une injection.

Médicaments antiacides

Les antiacides, visant à traiter l'**indigestion** et les **brûlures d'estomac**, peuvent empêcher les comprimés de Vocabria d'être absorbés par votre organisme et diminuer leur efficacité.

Ne prenez pas d'antiacides au cours des 2 heures qui précèdent la prise d'un comprimé de Vocabria, ou pendant au moins 4 heures après l'avoir pris. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des conseils supplémentaires concernant la prise de médicaments réduisant la quantité d'acide (antiacides) avec Vocabria, comprimés.

Si vous avez pris plus de Vocabria que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés de Vocabria, **demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien**. Si possible, montrez-lui le flacon de comprimés de Vocabria.

Si vous oubliez de prendre Vocabria

Si vous le remarquez dans les 12 heures qui suivent l'heure à laquelle vous prenez habituellement Vocabria, prenez le comprimé que vous avez oublié 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 Vocabria, prenez un autre comprimé. Si vous vomissez plus de 4 heures après avoir pris Vocabria, vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé avant votre prochaine dose prévue.

N'arrêtez pas de prendre Vocabria sans l'avis de votre médecin

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

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.

Réactions allergiques

Vocabria 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 :

- réaction cutanée (*éruption, urticaire*)
- température corporelle élevée (*fièvre*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), provoquant des difficultés à respirer
- douleurs musculaires ou articulaires.

➔ **Consultez immédiatement un médecin**. Votre médecin pourra décider d'effectuer des analyses hépatiques (pour votre foie), rénales (pour vos reins) ou sanguines, et pourra vous demander d'arrêter de prendre Vocabria.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** :

- maux de tête
- sensation de chaleur (*fièvre*).

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent 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*)
- diarrhées
- éruption cutanée
- douleur musculaire (*myalgie*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- sensation de faiblesse (*asthénie*)
- sensation de malaise général (*malaise*)
- prise de poids.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- tentative de suicide et pensées suicidaires (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)
- réaction allergique (*hypersensibilité*)
- urticaire
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), provoquant des difficultés à respirer
- sensation de somnolence
- atteinte du foie (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)
- modifications des résultats d'analyses sanguines concernant le foie (augmentation des *transaminases* ou augmentation de la *bilirubine*).

Autres effets indésirables pouvant apparaître dans les tests sanguins

- une augmentation des lipases (une substance produite par le pancréas)

Autres effets indésirables éventuels

Les personnes recevant le traitement par Vocabria et rilpivirine contre le VIH peuvent présenter d'autres effets indésirables.

Pancréatite

Si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'abdomen (ventre), cela peut être dû à une inflammation de votre pancréas (pancréatite).

→ **Informez votre médecin**, surtout si la douleur se propage et s'aggrave.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Au début du traitement, le système immunitaire se renforce, ainsi le corps commence à combattre les infections.

Des symptômes d'infection et d'inflammation peuvent survenir, causés par :

- des infections anciennes et cachées qui réapparaissent alors que le corps lutte contre celles-ci
- l'attaque des tissus sains du corps par le système immunitaire (*maladies auto-immunes*).

Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH.

Les symptômes peuvent inclure :

- **une faiblesse musculaire** et/ou **des douleurs musculaires**
- **des douleurs articulaires** ou **un gonflement articulaire**
- **une faiblesse** partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc
- **des palpitations** ou **des tremblements**
- **une hyperactivité** (agitation et mouvements excessifs).

Si vous présentez un ou plusieurs symptômes d'infection et d'inflammation ou si vous présentez l'un des symptômes ci-dessus:

➔ **Prévenez immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments contre l'infection sans l'avis de votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

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. 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 Vocabria, comprimés

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'emballage et le flacon 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 Vocabria

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

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 Vocabria et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Vocabria 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.
Avda. 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

Malte

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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
vii.v.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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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 <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant cabotégavir, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur les notifications incluant dix cas de réactions d'hypersensibilité ayant un lien de causalité étroit avec la prise de cabotégavir, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'il y ait un lien de causalité entre le cabotégavir et l'« hypersensibilité ». Le PRAC a conclu que l'information produit des spécialités contenant du cabotégavir doit être modifiée en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au cabotégavir, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du cabotégavir demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.