

**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

REKAMBYS 600 mg suspension injectable à libération prolongée  
REKAMBYS 900 mg suspension injectable à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Flacon de 2 mL

Chaque flacon contient 600 mg de rilpivirine

### Flacon de 3 mL

Chaque flacon contient 900 mg de rilpivirine

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée  
Suspension de couleur blanche à blanc cassé.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

REKAMBYS, en association avec le cabotégravir 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 INNTI et des INI (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement 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.

**Avant d'initier REKAMBYS, le professionnel de santé doit 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 de REKAMBYS en association avec le cabotégravir injectable, il est essentiel d'instaurer un autre traitement antirétroviral pleinement actif, au plus tard un mois après la dernière injection de REKAMBYS lorsqu'il est administré une fois par mois, ou au plus tard deux mois après la dernière injection de REKAMBYS lorsqu'il est administré tous les 2 mois (voir rubrique 4.4).**

L'information produit du cabotégravir injectable doit être consultée afin de connaître les recommandations posologiques.

## Posologie

Le traitement par REKAMBYS peut être initié avec ou sans instauration par voie orale (directement par injection).

Le médecin et le patient peuvent décider d'utiliser les comprimés de rilpivirine pour une instauration par voie orale avant l'initiation des injections de REKAMBYS afin d'évaluer la tolérance (voir Tableau 1), ou peuvent initier directement le traitement par REKAMBYS (voir les recommandations pour la posologie mensuelle dans le Tableau 2 et pour la posologie tous les 2 mois dans le Tableau 3).

### Instauration par voie orale

Lorsqu'ils sont utilisés pour l'instauration par voie orale avant l'initiation de REKAMBYS, la rilpivirine et le cabotégravir doivent être pris ensemble sous forme de comprimés par voie orale pendant environ 1 mois (au moins 28 jours) afin d'évaluer la tolérance à la rilpivirine et au cabotégravir. Un comprimé de rilpivirine 25 mg avec un comprimé de cabotégravir 30 mg doivent être pris ensemble une fois par jour pendant le repas (voir Tableau 1).

**Tableau 1 : Schéma posologique pour l'instauration orale chez les adultes**

	<b>Instauration orale</b>
<b>Médicament</b>	<b>Pendant un mois (au moins 28 jours), suivi de l'injection d'initiation<sup>a</sup></b>
Rilpivirine	25 mg une fois par jour avec un repas
Cabotégravir	30 mg une fois par jour

<sup>a</sup> 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 chaque mois

#### *Injection d'initiation (900 mg correspondant à 3 mL)*

Le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou de l'instauration orale, la dose initiale recommandée de rilpivirine injectable chez les adultes est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg.

#### *Injection d'entretien (600 mg correspondant à 2 mL)*

Après l'injection d'initiation, la dose de rilpivirine recommandée pour les injections d'entretien chez les adultes est d'une injection intramusculaire mensuelle unique de 600 mg. Les patients peuvent recevoir les injections jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date prévue de l'injection mensuelle.

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

<b>Médicament</b>	<b>Injection d'initiation</b>	<b>Injections d'entretien</b>
	<b>Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration orale (s'il est utilisé)</b>	<b>Un mois après l'injection d'initiation et tous les mois suivants</b>
Rilpivirine	900 mg	600 mg
Cabotégravir	600 mg	400 mg

### Administration tous les 2 mois

#### *Injections d'initiation à 1 mois d'intervalle (900 mg correspondant à 3 mL)*

Le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou de l'instauration orale, la dose initiale recommandée de rilpivirine injectable chez les adultes est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg.

Un mois plus tard, une deuxième injection intramusculaire de 900 mg doit être administrée. Les patients peuvent recevoir la seconde injection de 900 mg jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date d'administration prévue.

*Injections d'entretien à 2 mois d'intervalle (900 mg correspondant à 3 mL)*

Après les injections d'initiation, la dose de rilpivirine recommandée pour l'injection d'entretien chez les adultes est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg administrée tous les 2 mois. Les patients peuvent recevoir des injections jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date prévue de l'injection tous les 2 mois.

**Tableau 3 : Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire tous les 2 mois chez les patients adultes**

Médicament	Injections d'initiation	Injections d'entretien
	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration 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
Rilpivirine	900 mg	900 mg
Cabotégravir	600 mg	600 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 900 mg de REKAMBYS un mois après la dernière injection d'entretien de 600 mg de REKAMBYS, puis ensuite 900 mg tous les 2 mois.

*Recommandations posologiques lors du passage d'injections tous les 2 mois à des 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 600 mg de REKAMBYS deux mois après la dernière injection d'entretien de 900 mg de REKAMBYS, puis ensuite 600 mg tous les mois.

*Oubli de doses*

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

*Oubli d'une injection mensuelle (administration par voie orale pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives)*

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 par voie orale (un comprimé de rilpivirine [25 mg] une fois par jour et un comprimé de cabotégravir [30 mg] une fois par jour) peut être utilisé 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.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise 1 mois ( $\pm$  7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS et de cabotégravir. L'administration par injection doit être reprise le dernier jour de l'administration orale conformément aux recommandations du Tableau 4.

S'il faut compenser un écart de plus de deux mois, c.-à-d., en cas de manquement de plus de deux injections mensuelles, un autre traitement par voie orale doit être instauré un mois ( $\pm$  7 jours) après la dernière injection de REKAMBYS.

**Tableau 4 : Recommandations posologiques de REKAMBYS après des injections manquées ou après un traitement par voie orale chez les patients recevant une injection mensuelle**

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation
≤ 2 mois :	Poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 600 mg dès que possible.
> 2 mois :	Réadministrer une dose de 900 mg, puis poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 600 mg.

Oubli d'une injection tous les 2 mois (administration orale pour remplacer 1 injection tous les 2 mois)  
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 par voie orale (un comprimé de rilpivirine [25 mg] une fois par jour et un comprimé de cabotégravir [30 mg] une fois par jour) peut être utilisé 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.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise deux mois ( $\pm 7$  jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS et de cabotégravir. L'administration par injection doit être reprise le dernier jour de l'administration orale, conformément aux recommandations du Tableau 5. S'il faut compenser un écart de plus de deux mois, c.-à-d., en cas de manquement de plus d'une injection « tous les 2 mois », un autre traitement par voie orale doit être instauré deux mois ( $\pm 7$  jours) après la dernière injection de REKAMBYS.

**Tableau 5 : Recommandations posologiques de REKAMBYS après des injections manquées ou après un traitement par voie orale chez 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)
<b>Injection 2</b>	≤ 2 mois	Reprendre avec une injection de 900 mg dès que possible puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 2 mois	Réadministrer une dose de 900 mg, suivie par une seconde injection d'initiation de 900 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
<b>Injection 3 ou ultérieure</b>	≤ 3 mois	Reprendre avec une injection de 900 mg dès que possible puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 3 mois	Réadministrer une dose de 900 mg, suivie par une seconde injection d'initiation de 900 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Les informations disponibles sur l'utilisation de REKAMBYS chez les patients âgés de > 65 ans sont limitées. Aucune adaptation posologique de REKAMBYS n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une insuffisance rénale terminale, l'association de REKAMBYS avec un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si les bénéfices sont supérieurs au risque. Les patients présentant une clairance de la créatinine estimée < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> n'ont pas été inclus dans les études de Phase 3. Aucune donnée n'est

disponible chez les sujets recevant une dialyse, bien que des différences de pharmacocinétique ne soient pas attendues dans cette population (voir rubrique 5.2).

#### *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), mais la prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, REKAMBYS n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de REKAMBYS chez les enfants et les adolescents âgés 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 de REKAMBYS dans un vaisseau sanguin. La suspension doit être injectée lentement (voir rubrique 4.4).

Avant l'administration, le flacon de REKAMBYS doit être amené à température ambiante.

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

REKAMBYS doit toujours être co-administré avec le cabotégravir injectable. Les injections de REKAMBYS et de cabotégravir doivent être administrées au cours de la même visite, sur des sites d'injection distincts dans le muscle fessier. L'ordre des injections est sans importance.

Lors de l'administration de REKAMBYS, le professionnel de santé doit 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. La boîte contient 1 aiguille pour injection (voir rubrique 6.5).

Le flacon doit être tenu fermement et agité vigoureusement pendant 10 secondes. Le flacon doit être retourné et la remise en suspension doit être vérifiée. La suspension doit avoir un aspect homogène. Si elle n'est pas homogène, le flacon doit être agité de nouveau. Il est normal de voir des petites bulles d'air.

Les injections doivent être administrées au niveau du site ventro-glutéal (recommandé) ou dorso-glutéal.

### **4.3 Contre-indications**

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

REKAMBYS ne doit pas être co-administré avec les médicaments suivants, car des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine peuvent survenir (dues à l'induction enzymatique du CYP3A), ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de REKAMBYS (voir rubrique 4.5) :

- les anticonvulsivants carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
- les antimycobactériens rifabutine, rifampicine, rifapentine
- le glucocorticoïde systémique dexaméthasone, sauf en cas de traitement à dose unique
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### **Risque de résistance après l'arrêt du traitement**

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

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

##### Propriétés liées à l'action prolongée de la rilpivirine injectable

Des concentrations résiduelles de rilpivirine peuvent rester dans la circulation systémique des patients pendant une période prolongée (jusqu'à 4 ans chez certains patients) et doivent être prises en compte lors de l'arrêt de REKAMBYS (voir rubriques 4.5, 4.6, 4.7, 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. 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 ; soit d'un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, soit d'un sous-type du VIH-1 A6/A1 (voir rubrique 5.1).

##### Réactions post-injection

Une administration intraveineuse accidentelle peut entraîner des effets indésirables dus à des concentrations plasmatiques transitoirement élevées. Dans les études cliniques, des réactions post-injection graves ont été rapportées dans les minutes suivant l'injection de rilpivirine incluant des symptômes tels que dyspnée, bronchospasme, agitation, crampes abdominales, rash/urticaire, sensations vertigineuses, bouffées congestives, hyperhidrose, engourdissement buccal, variations de la tension artérielle et douleurs (par ex. dans le dos et la poitrine). Ces événements ont été très rares et ont commencé à s'améliorer dans les minutes suivants l'injection. Certains patients ont reçu un traitement symptomatique prescrit par leur médecin.

Suivre attentivement les « Instructions d'utilisation » lors de la préparation et de l'administration de REKAMBYS (voir rubrique 4.2). Observer les patients brièvement (environ 10 minutes) après l'injection. Si un patient présente une réaction post-injection, surveiller et traiter selon les indications cliniques.

##### Cardiovasculaire

REKAMBYS doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est co-administré avec un médicament présentant un risque connu de torsade de pointes. À des doses supra-thérapeutiques (75 et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine orale a été associée à un allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme (ECG) (voir rubriques 4.5, 4.8 et 5.2). La rilpivirine orale à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de rilpivirine après des injections de REKAMBYS sont comparables à celles observées pendant un tel traitement par rilpivirine orale.

## Co-infection par le VHB/VHC

Les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B ont été exclus des études avec REKAMBYS. Il n'est pas recommandé d'initier REKAMBYS chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. Chez les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B recevant de la rilpivirine orale, l'incidence d'une élévation des enzymes hépatiques était plus élevée que chez les patients recevant de la rilpivirine orale non co-infectés par le virus de l'hépatite B. Les médecins doivent consulter les recommandations de traitement en vigueur 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 présentant une co-infection par le virus de l'hépatite C. Chez les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite C recevant de la rilpivirine orale, l'incidence d'une élévation des enzymes hépatiques était plus élevée que chez les patients recevant de la rilpivirine orale non co-infectés par le virus de l'hépatite C. L'exposition pharmacocinétique à la rilpivirine orale et injectable chez les patients co-infectés était comparable à celle observée chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite C. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée chez les patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite C.

## Interactions avec d'autres médicaments

REKAMBYS ne doit pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux, à l'exception du cabotégravir injectable pour le traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.5).

## Grossesse

Les données sur REKAMBYS chez les femmes enceintes sont limitées. REKAMBYS n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel. De plus faibles expositions à la rilpivirine orale ont été observées lorsque la rilpivirine 25 mg une fois par jour a été prise pendant la grossesse. Dans les études de Phase 3 sur la rilpivirine orale, une exposition plus faible à la rilpivirine, similaire à celle observée pendant la grossesse, a été associée à un risque accru d'échec virologique ; par conséquent, la charge virale doit être étroitement surveillée. Le passage à un autre traitement antirétroviral (ARV) doit être envisagé comme alternative (voir rubriques 4.6, 5.1 et 5.2).

## 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 association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître 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 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 (telles 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 REKAMBYS ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et qu'ils peuvent toujours développer des infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.



## Excipients

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

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

REKAMBYS, en association avec le cabotégravir injectable, constitue un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement du VIH-1. C'est pourquoi des informations sur les interactions avec d'autres médicaments antirétroviraux ne sont pas fournies. Du point de vue des interactions médicamenteuses, il n'existe aucune restriction relative à l'utilisation d'autres médicaments antirétroviraux, après l'arrêt du traitement par REKAMBYS.

Pour l'instauration orale du traitement par rilpivirine et dans le cas où des doses oubliées sont remplacées par un traitement par rilpivirine orale, consulter le RCP de la rilpivirine orale en comprimés afin d'obtenir des informations sur les interactions médicamenteuses.

### Médicaments modifiant l'exposition à la rilpivirine

La rilpivirine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP3A). Par conséquent, les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A peuvent affecter la clairance de la rilpivirine (voir rubrique 5.2). Il a été observé que la co-administration de la rilpivirine et de médicaments inducteurs du CYP3A entraînait une diminution des concentrations plasmatiques de la rilpivirine pouvant réduire l'effet thérapeutique de la rilpivirine.

Il a été observé que la co-administration de la rilpivirine et de médicaments inhibiteurs du CYP3A entraînait une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine.

Lors de l'utilisation de la rilpivirine orale, les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre-indiqués (voir le RCP de la rilpivirine en comprimés, rubrique 4.3).

### Médicaments sur lesquels l'utilisation de la rilpivirine a un effet

La rilpivirine ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition aux médicaments métabolisés par les enzymes du CYP.

La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P *in vitro* (CI<sub>50</sub> de 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine orale (25 mg une fois par jour) n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la digoxine.

La rilpivirine inhibe *in vitro* le transporteur MATE-2K avec une CI<sub>50</sub> < 2,7 nM. Les conséquences cliniques de cette observation ne sont actuellement pas connues.

### Tableau des interactions

Les interactions établies et théoriques sélectionnées entre la rilpivirine et les médicaments co-administrés sont présentées dans le Tableau 6 et se basent sur les études menées sur la rilpivirine orale, ou sont des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de survenir (l'augmentation est indiquée par le symbole « ↑ », la diminution par « ↓ », l'absence de changement par « ↔ », « NA » signifie non applicable, et « IC » intervalle de confiance).

**Tableau 6 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments**

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction Variation de la moyenne géométrique (%) <sup>Ω</sup>	Recommandations concernant la co-administration
<b>AGENTS ANTIVIRAUX</b>		
Cabotégravir	cabotégravir ASC ↔ cabotégravir C <sub>min</sub> ↔ cabotégravir C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↓ 8 % rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ribavirine	Non étudiée. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec ces anticonvulsivants dans la mesure où la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
<b>ANTIFONGIQUES AZOLÉS</b>		
Kétoconazole*# 400 mg une fois par jour	kétoconazole ASC ↓ 24 % kétoconazole C <sub>min</sub> ↓ 66 % kétoconazole C <sub>max</sub> ↔  (induction du CYP3A due à la posologie élevée de la rilpivirine dans l'étude)  rilpivirine ASC ↑ 49 % rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 76 % rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 30 %  (inhibition des enzymes CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Non étudiée. L'utilisation concomitante de REKAMBYS avec des antifongiques azolés peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rilpivirine.  (inhibition des enzymes CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>		
Rifabutine*# 300 mg une fois par jour  300 mg une fois par jour (+ 25 mg de rilpivirine une fois par jour)	rifabutine ASC ↔ rifabutine C <sub>min</sub> ↔ rifabutine C <sub>max</sub> ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine ASC ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine C <sub>min</sub> ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine C <sub>max</sub> ↔  rilpivirine ASC ↓ 42 % rilpivirine C <sub>min</sub> ↓ 48 % rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 31 %	REKAMBYS ne doit pas être utilisé en association avec la rifabutine car des recommandations posologiques spécifiques n'ont pas été établies. La co-administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).

300 mg une fois par jour (+ 50 mg de rilpivirine une fois par jour)	rilpivirine ASC ↑ 16 %* rilpivirine C <sub>min</sub> ↔* rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 43 %*  * comparativement à la rilpivirine 25 mg une fois par jour seule  (induction des enzymes du CYP3A)	
Rifampicine*# 600 mg une fois par jour	rifampicine ASC ↔ rifampicine C <sub>min</sub> NA rifampicine C <sub>max</sub> ↔ 25-désacétyl-rifampicine ASC ↓ 9 % 25-désacétyl-rifampicine C <sub>min</sub> NA 25-désacétyl-rifampicine C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↓ 80 % rilpivirine C <sub>min</sub> ↓ 89 % rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 69 %  (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la rifampicine dans la mesure où la co- administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la rifapentine dans la mesure où la co- administration est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
<b>ANTIBIOTIQUES MACROLIDES</b>		
Clarithromycine Érythromycine	Non étudiée. Une augmentation de l'exposition à la rilpivirine est attendue.  (inhibition des enzymes CYP3A)	Lorsque cela est possible, des alternatives telles que l'azithromycine doivent être envisagées.
<b>GLUCOCORTICOÏDES OU CORTICOSTÉROÏDES</b>		
Dexaméthasone (par voie systémique, sauf en cas d'utilisation en dose unique)	Non étudiée. Des diminutions dose- dépendantes des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec la dexaméthasone par voie systémique (sauf en cas de dose unique) car la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3). Des alternatives doivent être envisagées, particulièrement en cas d'utilisation à long terme.
<b>ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES</b>		
Méthadone* 60-100 mg une fois par jour, dose individualisée	R(-) méthadone ASC ↓ 16 % R(-) méthadone C <sub>min</sub> ↓ 22 % R(-) méthadone C <sub>max</sub> ↓ 14 % rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C <sub>min</sub> ↔* rilpivirine C <sub>max</sub> ↔* * sur la base de contrôles historiques	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de l'initiation d'un traitement associant la méthadone et la rilpivirine. Cependant, une surveillance clinique est recommandée car un traitement d'entretien par la méthadone peut nécessiter une adaptation posologique chez certains patients.
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Digoxine*	digoxine ASC ↔ digoxine C <sub>min</sub> NA digoxine C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>ANTIDIABÉTIQUES</b>		
Metformine*	metformine ASC ↔ metformine C <sub>min</sub> NA metformine C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

<b>PRODUITS À BASE DE PLANTES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont attendues.  (induction des enzymes du CYP3A)	La rilpivirine ne doit pas être utilisée en association avec des produits contenant du millepertuis car la co-administration peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de la rilpivirine (voir rubrique 4.3).
<b>ANALGÉSIFIQUES</b>		
Paracétamol*# 500 mg en dose unique	paracétamol ASC ↔ paracétamol C <sub>min</sub> NA paracétamol C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 26 % rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Éthinylestradiol* 0,035 mg une fois par jour Noréthindrone* 1 mg une fois par jour	éthinyloestradiol ASC ↔ éthinyloestradiol C <sub>min</sub> ↔ éthinyloestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17 % noréthindrone ASC ↔ noréthindrone C <sub>min</sub> ↔ noréthindrone C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↔* rilpivirine C <sub>min</sub> ↔* rilpivirine C <sub>max</sub> ↔* * sur la base de contrôles historiques	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>INHIBITEURS DE L'HMG CO-A RÉDUCTASE</b>		
Atorvastatine*# 40 mg une fois par jour	atorvastatine ASC ↔ atorvastatine C <sub>min</sub> ↓ 15 % atorvastatine C <sub>max</sub> ↑ 35 % rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 9 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)</b>		
Sildénafil*# 50 mg en dose unique	sildénafil ASC ↔ sildénafil C <sub>min</sub> NA sildénafil C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine ASC ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Vardénafil Tadalafil	Non étudiée.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Ω % d'augmentation/diminution basé sur les études des interactions médicamenteuses avec la rilpivirine orale

\* L'interaction entre la rilpivirine et le médicament a été évaluée au cours d'une étude clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses présentées sont des prédictions.

# Cette étude d'interaction a été réalisée à une posologie supérieure à la dose recommandée pour la rilpivirine afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose recommandée de 25 mg de rilpivirine une fois par jour.

### Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT

La rilpivirine orale à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de rilpivirine après des injections de REKAMBYS, à la dose recommandée de 600 mg une fois par mois ou de 900 mg tous les 2 mois, sont comparables à celles obtenues avec la rilpivirine orale à une dose de 25 mg une fois par jour. Une étude menée chez des sujets sains a montré que des doses supra-thérapeutiques de rilpivirine orale (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) entraînent un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (voir rubrique 5.1). REKAMBYS doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est co-administré avec un médicament présentant un risque connu de torsade de pointes (voir rubrique 4.4).

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

### Grossesse

L'effet de REKAMBYS sur la grossesse chez la femme n'est pas connu.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte avec la rilpivirine orale (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de la rilpivirine.

Une étude sur 19 femmes enceintes traitées par la rilpivirine orale en association avec un traitement de fond au cours des deuxième et troisième trimestres, et postpartum, a montré des expositions plus faibles à la rilpivirine orale pendant la grossesse ; par conséquent, la charge virale doit être étroitement surveillée lorsque REKAMBYS est utilisé pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

REKAMBYS n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel.

Un traitement oral alternatif doit être envisagé conformément aux recommandations de traitement en vigueur. Après l'arrêt de REKAMBYS, la rilpivirine peut rester dans la circulation systémique pendant une durée allant jusqu'à 4 ans chez certains patients (voir rubrique 4.4).

### Allaitement

Sur la base des données chez l'animal, il est attendu que la rilpivirine soit excrétée dans le lait maternel humain, bien que cela n'ait pas été confirmé chez l'Homme. La rilpivirine est susceptible d'être présente dans le lait maternel humain pendant une durée allant jusqu'à 4 ans chez certains patients après l'arrêt de REKAMBYS.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

### Fertilité

Il n'existe pas de donnée chez l'Homme concernant les effets de la rilpivirine sur la fertilité. Aucun effet cliniquement significatif sur la fertilité n'a été observé dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

Les patients doivent être informés qu'une fatigue, des sensations vertigineuses et une somnolence peuvent survenir en cours de traitement par REKAMBYS (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

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

Les EI les plus fréquemment rapportés avec une administration tous les 2 mois étaient des réactions au site d'injection (jusqu'à 76 %), des céphalées (7 %) et de la fièvre (7 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour la rilpivirine et/ou le cabotégavir sont présentés par classe de système d'organe (CSO) et par fréquence (voir Tableau 7). 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  $< 1/100$ ).

**Tableau 7 : Tableau récapitulatif des effets indésirables<sup>1</sup>**

Classe de systèmes d'organes (CSO) MedDRA	Catégorie de fréquence	EI pour le traitement rilpivirine + cabotégavir
Affections du système sanguin et lymphatique	Fréquent	diminution du taux de globules blancs <sup>2</sup> , diminution de l'hémoglobine <sup>2</sup> , diminution du taux de plaquettes <sup>2</sup>
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire <sup>2</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	augmentation du cholestérol total (à jeun) <sup>2</sup> , augmentation du cholestérol LDL (à jeun) <sup>2</sup>
	Fréquent	diminution de l'appétit <sup>2</sup> , augmentation des triglycérides (à jeun) <sup>2</sup>
Affections psychiatriques	Fréquent	dépression, anxiété, rêves anormaux, insomnie, troubles du sommeil <sup>2</sup> , humeur dépressive <sup>2</sup>
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalées
	Fréquent	sensations vertigineuses
	Peu fréquent	somnolence, réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	augmentation de l'amylase pancréatique <sup>2</sup>
	Fréquent	nausées, vomissements, douleur abdominale <sup>3</sup> , flatulences, diarrhée, gêne abdominale <sup>2</sup> , sécheresse de la bouche <sup>2</sup> , augmentation de la lipase <sup>2</sup>
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée <sup>4</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	réactions au site d'injection (douleur et gêne, nodule, induration), fièvre <sup>5</sup>
	Fréquent	réactions au site d'injection (gonflement, érythème, prurit, ecchymoses, 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

- 
- <sup>1</sup> La fréquence des EI identifiés est basée sur tous les cas rapportés de survenue d'événements et ne se limite pas à ceux considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés.
  - <sup>2</sup> Effets indésirables additionnels observés avec la rilpivirine orale dans d'autres études.
  - <sup>3</sup> Douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : douleur abdominale, douleur de la partie supérieure de l'abdomen.
  - <sup>4</sup> Eruption cutanée inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.
  - <sup>5</sup> Fièvre comprend le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : fièvre, sensation de chaud, température augmentée. La majorité des cas de fièvre ont été rapportés dans la semaine suivant les injections.

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 l'initiation du traitement injectable par rilpivirine et cabotégravir directement par injection lié à l'absence de phase d'instauration orale.

### Description de certains effets indésirables

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

Jusqu'à 1 % des sujets ont arrêté le traitement par la rilpivirine injectable et le cabotégravir injectable en raison de RSI.

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

#### *Augmentation du poids corporel*

A la semaine 48, dans les études de Phase 3 FLAIR et ATLAS, les patients ayant reçu de la rilpivirine plus du cabotégravir présentaient une prise de poids médiane de 1,5 kg ; les patients du groupe ayant continué leur traitement antirétroviral en cours (TAC) présentaient une prise de poids médiane de 1,0 kg (analyse groupée).

Dans chacune des études FLAIR et ATLAS, la prise de poids médiane était respectivement de 1,3 kg et 1,8 kg dans les bras rilpivirine plus cabotégravir, contre 1,5 kg et 0,3 kg dans les bras TAC.

A la semaine 48, dans ATLAS-2M, la prise de poids médiane dans les bras d'administration mensuelle et tous les 2 mois de rilpivirine + cabotégravir était de 1,0 kg.

#### *Modifications des tests biologiques*

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

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

Des lipases augmentées ont été observées au cours des essais cliniques avec rilpivirine plus cabotégravir. Des augmentations de la lipase de grade 3 et 4 sont survenues à une incidence plus élevée avec rilpivirine plus cabotégravir qu'avec le TAC. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et n'ont pas conduit à l'arrêt de rilpivirine plus cabotégravir. 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 et 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

L'expérience d'un surdosage avec REKAMBYS est actuellement limitée. En cas de survenue d'un surdosage, le patient doit bénéficier d'un traitement de soutien, en fonction des indications cliniques, comprenant la surveillance des signes vitaux et un ECG (intervalle QT), si nécessaire. La rilpivirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse permette d'éliminer une quantité significative de substance active.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AG05

#### Mécanisme d'action

La rilpivirine est un INNTI (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) de type diarylpyrimidine du VIH-1. L'activité de la rilpivirine est médiée par une inhibition non compétitive de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérase cellulaires humaines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ .

#### Activité antivirale *in vitro*

La rilpivirine était active contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans le cadre d'une infection aiguë d'une lignée cellulaire T, avec une valeur médiane de CE<sub>50</sub> pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/mL). Bien que la rilpivirine ait démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 2 510 et 10 830 nM (920 à 3 970 ng/mL), le traitement de l'infection au VIH-2 par la rilpivirine n'est pas recommandé en l'absence de données cliniques.

La rilpivirine a également démontré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (sous-type A, B, C, D, F, G, H) avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 0,07 et 1,01 nM (0,03 à 0,37 ng/mL) et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 2,88 et 8,45 nM (1,06 à 3,10 ng/mL).

#### Résistance

En considérant toutes les données *in vitro* disponibles et les données *in vivo* générées avec la rilpivirine orale chez des patients non traités antérieurement, les mutations suivantes associées à la résistance, lorsqu'elles sont présentes à l'inclusion, peuvent affecter l'activité de la rilpivirine : K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, et l'association de L100I et de K103N.

#### *En culture cellulaire*

Des souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en cultures cellulaires à partir du virus VIH-1 de type sauvage de différentes origines et différents sous-types, ainsi qu'à partir du virus VIH-1 résistant aux INNTI. Les mutations associées à une résistance les plus fréquemment observées qui se sont développées ont été : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.



### *Patients virologiquement contrôlés*

Dans les données groupées des études de Phase 3 ATLAS et FLAIR, le nombre de sujets ayant atteint les critères d'échec virologique confirmé (EVC) était faible. 7 EVC ont été observés avec rilpivirine plus cabotégravir (7/591, 1,2 %) et 7 EVC avec le régime antirétroviral en cours (7/591, 1,2 %) jusqu'à la semaine 48.

Dans le groupe rilpivirine plus cabotégravir dans l'analyse groupée, 5/591 (0,8 %) des patients ont développé une résistance : 5/591 (0,8 %) et 4/591 (0,7 %) présentaient respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] ou E138K [n = 2]) et/ou cabotégravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] ou N155H [n = 1]).

Les 4 EVC sous cabotégravir plus rilpivirine dans FLAIR présentaient un VIH-1 de sous-type A1 (n = 3) ou AG (n = 1). Un patient en EVC dans FLAIR n'avait jamais reçu d'injection. Les 3 EVC sous cabotégravir plus rilpivirine dans ATLAS présentaient un VIH-1 de sous-type A, A1 ou AG. Pour 2 de ces 3 EVC, des mutations associées à une résistance à la rilpivirine, observées lors de l'échec, ont également été relevées à l'inclusion dans l'ADN du VIH-1 des PBMC.

Dans l'étude ATLAS-2M, 10 patients ont satisfait les critères d'EVC jusqu'à la semaine 48 : 8/522 (1,5 %) dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines et 2/523 (0,4 %) dans le bras recevant le traitement toutes les 4 semaines.

Dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines, 5/522 (1,0 %) patients ont développé une résistance : 4/522 (0,8 %) et 5/522 (1,0 %) présentaient des mutations associées respectivement à une résistance à la rilpivirine (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] ou Y188L [n = 1]) et/ou au cabotégravir (Q148R [n = 3] ou N155H [n = 4]). Dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines 2/523 (0,4 %) patients ont développé une résistance : 1/523 (0,2 %) et 2/523 (0,4 %) présentaient respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) et/ou mutations associées à une résistance au cabotégravir (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] ou N155H [n = 1]). À l'inclusion, dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines, 5 patients présentaient des mutations associées à une résistance à la rilpivirine et 1 de ces patients était porteur d'une mutation associée à une résistance au cabotégravir. Aucun patient du bras recevant le traitement toutes les 4 semaines ne présentait de mutation associée à une résistance à la rilpivirine ou au cabotégravir à l'inclusion. Les 10 EVC sous cabotégravir plus rilpivirine dans ATLAS-2M présentaient un VIH-1 de sous-type A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) ou Complex (n = 1).

### Résistance croisée

#### *Virus présentant des mutations de résistance aux INNTI*

Dans un groupe de 67 souches de VIH-1 recombinantes de laboratoire, présentant une mutation au niveau de la transcriptase inverse (TI) à des positions associées à une résistance aux INNTI, y compris les plus fréquemment observées K103N et Y181C, la rilpivirine a démontré une activité antivirale contre 64 (96 %) de ces souches. Les seules mutations de résistance associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine ont été les suivantes : K101P, Y181I et Y181V. La mutation K103N seule n'a pas entraîné une diminution de la sensibilité à la rilpivirine, mais son association à la mutation L100I a réduit de 7 fois la sensibilité à la rilpivirine.

#### *Isolats cliniques recombinants*

62 % des 4 786 isolats de VIH-1 recombinants résistants à l'éfavirenz et/ou à la névirapine sont restés sensibles à la rilpivirine (fold change  $\leq$  seuil biologique).

### *Patients virologiquement contrôlés*

Dans l'analyse de la semaine 48 des études de Phase 3 ATLAS et FLAIR, 5/7 EVC présentaient une résistance phénotypique à la rilpivirine lors de l'échec. Parmi ces 5 patients, il a été observé une résistance phénotypique croisée à l'éfavirenz (n = 4), à l'étravirine (n = 3) et à la névirapine (n = 4).

### Effets sur l'électrocardiogramme

La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'a montré aucun effet sur l'intervalle QTcF au cours d'une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo et par traitement actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 60 adultes sains, et comportant 13 mesures

effectuées pendant 24 heures à l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques de rilpivirine après des injections de REKAMBYS sont comparables à celles obtenues avec la rilpivirine orale à une dose de 25 mg une fois par jour. REKAMBYS à la dose recommandée de 600 mg par mois ou de 900 mg tous les 2 mois n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

Lorsque des posologies supra-thérapeutiques de 75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de rilpivirine orale ont été étudiées chez des adultes sains, les différences moyennes maximales appariées en fonction du temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo, après prise en compte des valeurs initiales, étaient respectivement de 10,7 (15,3) et 23,3 (28,4) ms. L'administration à l'état d'équilibre de la rilpivirine orale à la dose de 75 mg une fois par jour et de 300 mg une fois par jour a entraîné respectivement une valeur  $C_{max}$  moyenne environ 4,4 fois et 11,6 fois plus élevée que la  $C_{max}$  moyenne observée à l'état d'équilibre avec la dose recommandée de REKAMBYS de 600 mg une fois par mois. L'administration à l'état d'équilibre de la rilpivirine orale à la dose de 75 mg une fois par jour et de 300 mg une fois par jour a entraîné respectivement une valeur  $C_{max}$  moyenne environ 4,1 fois et 10,7 fois plus élevée que la  $C_{max}$  moyenne observée à l'état d'équilibre avec la dose de REKAMBYS recommandée de 900 mg tous les 2 mois.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### Administration tous les mois

L'efficacité de l'injection de REKAMBYS plus cabotégravir a été évaluée dans deux études de Phase 3 de non-infériorité randomisées, multicentriques, contrôlées par traitement actif, à bras parallèles, en ouvert, FLAIR (201584) et ATLAS (201585). L'analyse principale a été menée après que tous les patients ont terminé leur visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

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

Dans FLAIR, 629 patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral (ARV) ont reçu un traitement contenant le dolutégravir, un inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (INI), pendant 20 semaines (soit dolutégravir/abacavir/lamivudine, soit dolutégravir + 2 autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) si les patients étaient HLA-B\*5701 positifs). Les patients qui étaient virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, n = 566) ont ensuite été randomisés (1:1) pour, soit recevoir le traitement rilpivirine plus cabotégravir, soit poursuivre le traitement ARV en cours (TAC). Les patients randomisés pour recevoir le traitement rilpivirine plus cabotégravir ont commencé le traitement par une phase orale consistant en un comprimé de cabotégravir (30 mg) plus un comprimé de rilpivirine (25 mg) une fois par jour pendant au moins 4 semaines, suivie par un traitement par cabotégravir injectable (mois 1 : 600 mg, mois 2 et suivants : injection de 400 mg) plus rilpivirine injectable (mois 1 : injection de 900 mg, mois 2 et suivants : injection de 600 mg), une fois par mois, pendant un maximum de 96 semaines.

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

Dans ATLAS, 616 patients infectés par le virus du VIH-1, pré-traités par un ARV et virologiquement contrôlés (pendant au moins 6 mois) (ARN du VIH-1 < 50 copies par mL) ont été randomisés (1:1) pour, soit recevoir le traitement rilpivirine plus cabotégravir, soit poursuivre le TAC. Les patients randomisés pour recevoir rilpivirine plus cabotégravir ont commencé le traitement par une phase orale consistant en un comprimé de cabotégravir (30 mg) plus un comprimé de rilpivirine (25 mg) une fois par jour pendant au moins 4 semaines, suivie par un traitement par cabotégravir injectable (mois 1 : 600 mg, mois 2 et suivants : injection de 400 mg) plus rilpivirine injectable (mois 1 : injection de 900 mg, mois 2 et suivants : injection de 600 mg), une fois par mois, pendant 44 semaines supplémentaires. Dans ATLAS, 50 %, 17 %, et 33 % des patients ont reçu, respectivement, un INNTI, un IP ou un INI comme classe du 3ème agent à l'inclusion avant la randomisation et ceci de façon similaire entre les bras de traitement.

#### Données groupées des études de Phase 3

À l'inclusion, dans l'analyse groupée, dans le bras rilpivirine plus cabotégravir, l'âge médian des patients était de 38 ans, 27 % étaient des femmes, 27 % étaient non caucasiens, 1 % étaient âgés

de  $\geq 65$  ans et 7 % avaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm<sup>3</sup> ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

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

Dans une analyse groupée des deux études de Phase 3, rilpivirine plus cabotégravir était non-inférieur au TAC en ce qui concerne la proportion de patients avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1  $\geq 50$  copies/mL (1,9 % et 1,7 %, respectivement) à la semaine 48. La différence ajustée entre le traitement rilpivirine plus cabotégravir et le TAC (0,2 ; IC à 95 % : -1,4, 1,7) a atteint le critère de non-infériorité (borne supérieure de l'IC à 95 % inférieure à 4 %) [voir le Tableau 8].

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats de la semaine 48, incluant les résultats selon les caractéristiques principales à l'inclusion, pour FLAIR, ATLAS, ainsi que les données groupées, sont présentés dans le Tableau 8 et le Tableau 9.

**Tableau 8: Résultats virologiques du traitement randomisé dans FLAIR et ATLAS à la semaine 48 (analyse Snapshot)**

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

\* Ajustée en fonction de facteurs de stratification à l'inclusion.

<sup>†</sup> Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité, ayant arrêté alors qu'ils n'étaient pas contrôlés.

N = Nombre de sujets dans chaque groupe de traitement, IC = intervalle de confiance, TAC = traitement antirétroviral en cours, RPV = rilpivirine, CAB = cabotégravir.

**Tableau 9 Proportion de patients avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1  $\geq 50$  copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (Snapshot des résultats)**

Caractéristiques à l'inclusion		Données groupées de FLAIR et ATLAS	
		RPV + CAB N = 591 n/N (%)	TAC N = 591 n/N (%)
<b>CD4+ à l'inclusion (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq 350$ à < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq 500$	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
<b>Sexe</b>	Masculin	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Féminin	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
<b>Origine ethnique</b>	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
<b>IMC</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
<b>Âge (ans)</b>	< 50 ans	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	$\geq 50$ ans	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
<b>Traitement antiviral à l'inclusion lors de la randomisation</b>	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, RPV = rilpivirine, CAB = cabotégravir, TAC = traitement antirétroviral en cours

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

#### Données à la semaine 96 de l'étude FLAIR

Dans l'étude FLAIR, les résultats à 96 semaines sont restés cohérents avec ceux obtenus à 48 semaines. La proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1  $\geq 50$  copies/mL était respectivement de 3,2 % pour rilpivirine plus cabotégravir (n = 283) et 3,2 % pour le TAC (n = 283) (différence ajustée entre le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir et le TAC [0,0 ; IC à 95 % : -2,9, 2,9]). La proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL était respectivement de 87 % pour REKAMBYS plus cabotégravir et 89 % pour le TAC (différence ajustée entre le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir et le TAC [-2,8 ; IC à 95 % : -8,2, 2,5]).

#### Injection directe versus instauration orale, données 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 chez les patients choisissant, à la semaine 100, de passer de l'abacavir/dolutégravir/lamivudine à rilpivirine plus cabotégravir dans la phase d'extension. Les patients avaient la possibilité de changer de traitement avec ou sans phase d'instauration orale, conduisant à un groupe instauration orale et un groupe injection directe.

À la semaine 124, la proportion de patients ayant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1  $\geq 50$  copies/mL était de 1/121 (0,8 %) et de 1/111 (0,9 %) pour respectivement, les groupes instauration orale et injection directe. Les taux de contrôle virologique (ARN de VIH-1 < 50 copies/mL) étaient similaires dans les deux groupes instauration orale (113/121 [93,4 %]) et injection directe (110/111 [99,1 %]).

## Administration tous les 2 mois

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

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la rilpivirine injectable administrée tous les 2 mois, a été évaluée dans une étude de Phase 3b de non-infériorité, randomisée, multicentrique, à bras parallèles, en ouvert, ATLAS-2M (207966). L'analyse principale a été menée après que tous les patients aient terminé leur visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Dans ATLAS-2M, 1 045 patients infectés par le VIH-1, prétraités par des ARV et virologiquement contrôlés ont été randomisés (1:1) et ont reçu un traitement injectable de rilpivirine plus cabotégravir, administré soit tous les 2 mois soit tous les mois. Les patients qui n'avaient pas reçu initialement un traitement par cabotégravir/rilpivirine ont reçu un traitement d'instauration par voie orale comprenant un comprimé (25 mg) de rilpivirine plus un comprimé (30 mg) de cabotégravir, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines. Les patients randomisés pour recevoir les injections mensuelles de rilpivirine (mois 1 : injection de 900 mg, mois 2 et suivants : injection de 600 mg) et de cabotégravir (mois 1 : injection de 600 mg, mois 2 et suivants : injections de 400 mg) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Les patients randomisés pour recevoir tous les deux mois les injections de rilpivirine (injection de 900 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) et les injections de cabotégravir (injection de 600 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 patients avaient reçu, respectivement, rilpivirine plus cabotégravir pendant 0 semaine, 1 à 24 semaines et > 24 semaines.

À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 42 ans, 27 % étaient des femmes, 27 % étaient non caucasiens, 4 % étaient âgés de  $\geq 65$  ans et 6 % avaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par  $\text{mm}^3$  ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

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

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

**Tableau 10 Résultats virologiques du traitement randomisé d'ATLAS-2M à 48 semaines (analyse Snapshot)**

	<b>Administration tous les 2 mois (1 fois/8 semaines)</b>	<b>Administration mensuelle (1 fois/4 semaines)</b>
	<b>N = 522 (%)</b>	<b>N = 523 (%)</b>
<b>ARN du VIH-1 <math>\geq 50</math> copies/mL<sup>†</sup></b>	9 (1,7)	5 (1,0)
Différence en % entre les traitements (IC à 95 %)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
<b>ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL</b>	492 (94,3)	489 (93,5)
Différence en % entre les traitements (IC à 95 %)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
<b>Absence de donnée virologique à la fenêtre de la semaine 48</b>	21 (4,0)	29 (5,5)
Raisons :		
Sortie d'étude en raison d'EI ou du décès	9 (1,7)	13 (2,5)
Sortie d'étude pour d'autres raisons	12 (2,3)	16 (3,1)

Données manquantes dans l'intervalle d'analyse mais poursuite de l'étude	0	0
--	---	---

\* Ajustée en fonction de facteurs de stratification à l'inclusion.

† Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité, ayant arrêté alors qu'ils n'étaient pas contrôlés.

N = Nombre de sujets dans chaque groupe de traitement, IC = intervalle de confiance, TAC = traitement antirétroviral en cours.

**Tableau 11 Proportion de patients dans ATLAS-2M avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1  $\geq 50$  copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (analyse Snapshot des résultats)**

<u>Caractéristiques à l'inclusion</u>		Nombre de sujets avec un taux d'ARN du VIH-1 $\geq 50$ copies/mL/ nombre total évalué (%)	
		Administration tous les 2 mois (1 fois/8 semaines)	Administration mensuelle (1 fois/4 semaines)
<b>Numération des cellules CD4+ à l'inclusion (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 à < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq 500$	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
<b>Sexe</b>	Masculin	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Féminin	5/137 (3,5)	0/143
<b>Origine ethnique</b>	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/africaine	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
<b>IMC</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
<b>Âge (ans)</b>	< 35 ans	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 ans à < 50 ans	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq 50$ ans	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
<b>Exposition antérieure à CAB/RPV</b>	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, CAB = cabotégravir, RPV = rilpivirine

Dans l'étude ATLAS-2M, les différences entre les traitements n'étaient pas cliniquement significatives pour 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 rilpivirine plus cabotégravir administrées tous les 2 mois sont non-inférieures à l'administration de la rilpivirine plus cabotégravir tous les mois. La proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1  $\geq 50$  copies/mL à la semaine 96 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois (n = 522) et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois (n = 523) était respectivement de 2,1 % et 1,1 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir 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 d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 96 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois était respectivement de 91 % et 90,2 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir 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 rilpivirine plus cabotégravir administrées tous les 2 mois sont non-inférieures à l'administration de la rilpivirine plus cabotégravir tous les mois. Dans une analyse en ITT, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1  $\geq 50$  copies/mL à la semaine 152 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois ( $n = 522$ ) et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois ( $n = 523$ ) était respectivement de 2,7 % et 1,0 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir 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 d'ARN plasmatique du VIH-1  $< 50$  copies/mL à la semaine 152 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois était respectivement de 87 % et 86 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir 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, 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 du médicament attendues post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec procédure de sélection des variables. Sur un total de 4 291 personnes-années, le taux d'incidence non-ajusté des EVC était de 0,54 par 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4% des 1 651 participants 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ) étaient associées à un EVC. Les autres variables, notamment l'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou les mutations de résistance au CAB/INI, n'étaient pas associées de façon significative 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 : mutations associées à une résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1 ou IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (Tableau 12).

**Tableau 12 Résultats virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1<sup>1</sup> et IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

Caractéristiques à l'inclusion (nombre)	Succès virologique <sup>2</sup>	Échec virologique confirmé (en %) <sup>3</sup>
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) <sup>4</sup>
$\geq 2$	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) <sup>5</sup>
<b>TOTAL</b> (intervalle de confiance à 95 %)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 % ; 87,8 %)	23/1 431 (1,6) <sup>6</sup> (1,0 % ; 2,4 %)

<sup>1</sup> Classification des sous-types A1 ou A6 du VIH-1 réalisée selon le panel Los Alamos National Library issu de la base de données sur les séquences du VIH (juin 2020).

<sup>2</sup> D'après 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.

<sup>3</sup> Défini comme deux mesures consécutives du taux d'ARN du VIH  $\geq 200$  copies/mL.

<sup>4</sup> Valeur prédictive positive (VPP) :  $< 1$  % ; valeur prédictive négative (VPN) : 98,5 % ; sensibilité : 34,8 % ; spécificité : 71,9 %.

<sup>5</sup> VPP : 19,3 % ; VPN : 99,1 % ; sensibilité : 47,8 % ; spécificité : 96,7 %.

<sup>6</sup> Ensemble de données d'analyse comprenant toutes les covariables non-manquantes pour les caractéristiques à l'inclusion (sur un total de 1 651 participants).

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 poolées 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<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> centile 53-135) avec un traitement ARV autre que rilpivirine plus cabotégravir (relais oral alternatif) pendant le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir à longue durée d'action en injections intramusculaires (IM). L'âge médian des sujets étaient de 32 ans, 14 % étaient des femmes, 31 % étaient non caucasiens, 97 % ont reçu un traitement à base d'inhibiteurs de l'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. Une suppression virologique a été maintenue chez la majorité ( $\geq 96$  %) des sujets (ARN plasmatique du VIH-1  $< 50$  copies/mL). Au cours du relais par un traitement oral alternatif et durant la période suivant le relais oral alternatif (jusqu'à 2 injections de REKAMBYS plus cabotégravir après le relais oral), aucun cas d'EVC (ARN plasmatique du VIH-1 confirmé  $\geq 200$  copies/mL) n'a été observé.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec une injection de REKAMBYS dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le virus du VIH-1.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de REKAMBYS ont été évaluées chez des adultes sains et des adultes infectés par le VIH-1.

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

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5 <sup>ème</sup> ; 95 <sup>ème</sup> percentile)		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>tau</sub> <sup>b</sup> (ng/mL)
Instauration orale <sup>c</sup>	25 mg une fois par jour	2 083 (1 125 ; 3 748)	116 (48,6 ; 244)	79,4 (31,8 ; 177)
Injection d'initiation <sup>a,d</sup>	Dose initiale de 900 mg en IM	44 842 (21 712 ; 87 575)	144 (93,9 ; 221)	41,9 (21,7 ; 78,9)
Injection mensuelle <sup>a,e</sup>	600 mg en IM une fois par mois	68 324 (39 042 ; 118 111)	121 (68,1 ; 210)	85,8 (49,6 ; 147)
Injection tous les 2 mois <sup>a,e</sup>	900 mg en IM tous les 2 mois	132 450 (76 638 ; 221 783)	138 (80,6 ; 228)	68,9 (38,0 ; 119)



- 
- <sup>a</sup> Basé sur des estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population pour la rilpivirine en IM (données compilées de FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M).
- <sup>b</sup> tau est l'intervalle entre les doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 ou 2 mois pour les injections IM mensuelles ou les injections IM tous les 2 mois.
- <sup>c</sup> Pour la rilpivirine orale,  $C_{\text{tau}}$  représente les données observées compilées de FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M,  $ASC_{(0-\text{tau})}$  et  $C_{\text{max}}$  représentent les données pharmacocinétiques provenant des études de Phase 3 de la rilpivirine orale.
- <sup>d</sup> En cas d'administration après une instauration orale, la  $C_{\text{max}}$  de l'injection d'initiation reflète principalement l'administration orale car l'injection d'initiation a été faite le même jour que la dernière dose orale. En cas d'administration sans instauration orale (directement par injection, n = 110), la  $C_{\text{max}}$  de la moyenne géométrique (5<sup>e</sup>, 95<sup>e</sup> percentile) observée pour la rilpivirine (1 semaine après l'injection d'initiation) était de 68,0 ng/mL (27,5 ; 220) et la  $C_{\text{tau}}$  était de 48,9 ng/mL (17,7 ; 138).
- <sup>e</sup> Données de la semaine 48.

### Absorption

La cinétique de la rilpivirine injectable à libération prolongée est limitée par la vitesse d'absorption (c.-à-d., pharmacocinétique « flip-flop ») résultant d'une lente absorption depuis le muscle fessier jusque dans la circulation systémique, entraînant des concentrations plasmatiques constantes de rilpivirine.

Après une dose intramusculaire unique, les concentrations plasmatiques de la rilpivirine sont détectables le premier jour et augmentent progressivement pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales après une médiane de 3 à 4 jours. La rilpivirine a été détectée dans le plasma jusqu'à au moins 52 semaines après l'administration d'une dose unique de REKAMBYS. Après 1 an d'injections mensuelles ou tous les 2 mois, environ 80 % de l'exposition à la rilpivirine à l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint.

L'exposition plasmatique à la rilpivirine augmente proportionnellement, ou d'une manière légèrement inférieure à ce qui est jugé proportionnel à la dose, après des injections IM uniques et répétées de doses comprises entre 300 et 1 200 mg.

### Distribution

La liaison de la rilpivirine aux protéines plasmatiques *in vitro*, principalement à l'albumine, est d'environ 99,7 %. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent type du compartiment central (Vc/F) pour la rilpivirine après une administration IM a été estimé à 132 L, reflétant une distribution modérée vers les tissus périphériques.

La rilpivirine est présente dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement par rilpivirine injectable plus cabotégravir injectable, le rapport médian entre la concentration de rilpivirine dans le LCR et celle dans le plasma (n = 16) était de 1,07 à 1,32 % (fourchette : de non quantifiable à 1,69 %). De façon comparable aux concentrations thérapeutiques de rilpivirine dans le LCR, le taux d'ARN du VIH-1 dans le LCR (n = 16) était < 50 copies/mL à 100 % et < 2 c/mL chez 15/16 (94 %) des patients. Au même temps, le taux d'ARN plasmatique du VIH-1 (n = 18) était < 50 copies/mL à 100 % et < 2 copies/mL chez 12/18 (66,7 %) des patients.

### Biotransformation

Des expérimentations *in vitro* indiquent que la rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par le système du cytochrome P450 (CYP3A).

### Élimination

La demi-vie apparente moyenne de la rilpivirine suivant l'administration de REKAMBYS était limitée par la vitesse d'absorption et a été estimée entre 13 et 28 semaines.

La clairance plasmatique apparente (CL/F) de la rilpivirine a été estimée à 5,08 L/heure.

Après l'administration d'une dose unique de <sup>14</sup>C-rilpivirine orale, en moyenne, 85 % et 6,1 % de la radioactivité ont été retrouvés respectivement dans les fèces et l'urine. Dans les fèces, la rilpivirine inchangée représentait en moyenne 25 % de la dose administrée. Seules des traces infimes de rilpivirine inchangée (<1 % de la dose) ont été détectées dans l'urine.

### Populations particulières

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement significative dans l'exposition à la rilpivirine après une administration intramusculaire (IM) n'a été observée entre les hommes et les femmes.

#### *Origine ethnique*

Aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique sur l'exposition à la rilpivirine n'a été observé après l'administration intramusculaire.

#### *IMC*

Aucun effet cliniquement significatif de l'IMC sur l'exposition à la rilpivirine n'a été observé après l'administration intramusculaire.

#### *Personnes âgées*

Aucun effet cliniquement significatif de l'âge sur l'exposition à la rilpivirine n'a été observé après l'administration intramusculaire. Les données pharmacocinétiques pour la rilpivirine chez les patients âgés de > 65 ans sont limitées.

#### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique de la rilpivirine chez les patients insuffisants rénaux n'a pas été étudiée. L'élimination rénale de la rilpivirine est négligeable. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale, REKAMBYS doit être utilisé avec prudence, car les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées en raison de l'altération de l'absorption du médicament, de la distribution et/ou de la métabolisation consécutive à un dysfonctionnement rénal. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale, l'association de REKAMBYS avec un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si les bénéfices l'emportent sur le risque. La rilpivirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

La rilpivirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Dans une étude comparant 8 patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) à 8 témoins appariés, et 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) à 8 témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine orale était 47 % plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et 5 % plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Toutefois, il ne peut pas être exclu qu'une exposition à la rilpivirine pharmacologiquement active, non liée soit significativement augmentée dans le cas d'une insuffisance hépatique modérée. Aucune adaptation posologique n'est préconisée mais la prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. REKAMBYS n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Par conséquent, REKAMBYS n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

#### *Patients co-infectés par le VHB/VHC*

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à la rilpivirine après la prise de rilpivirine orale.

### *Patients pédiatriques*

La pharmacocinétique de la rilpivirine chez les enfants et les adolescents âgés de < 18 ans n'a pas été établie avec REKAMBYS.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Toutes les études ont été menées avec la rilpivirine par voie orale, excepté les études portant sur la tolérance locale aux injections de REKAMBYS.

### Toxicité à dose répétée

Une toxicité hépatique associée à l'induction des enzymes hépatiques a été observée chez les rongeurs. Chez les chiens, des effets de type cholestase ont été notés.

### Études de toxicité sur la reproduction

Les études chez l'animal n'ont montré aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale significative, ni aucun effet sur les fonctions de reproduction. Aucune tératogénicité n'a été observée avec la rilpivirine orale chez les rats et les lapins. Les expositions embryofœtales à des doses sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat et le lapin correspondaient respectivement à  $\geq 12$  fois et  $\geq 57$  fois l'exposition chez l'homme, à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, à savoir 25 mg une fois par jour chez les patients infectés par le VIH-1 ou 600 mg ou 900 mg par injection intramusculaire de rilpivirine suspension injectable à action prolongée.

### Carcinogénèse et mutagenèse

Le risque carcinogène de la rilpivirine orale a été évalué chez la souris et le rat par gavage oral sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Aux doses les plus faibles testées dans les études de carcinogénicité, les expositions systémiques (basées sur l'ASC) à la rilpivirine ont été  $\geq 17$  fois (souris) et  $\geq 2$  fois (rats) supérieures à celles observées chez l'homme, à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, à savoir 25 mg une fois par jour chez les patients infectés par le VIH-1 ou 600 mg ou 900 mg de rilpivirine suspension injectable à action prolongée par injection intramusculaire. Chez le rat, aucune néoplasie liée au médicament n'a été observée. Chez la souris, des néoplasmes hépatocellulaires ont été observés en présence de rilpivirine à la fois chez les mâles et les femelles. Les résultats hépatocellulaires observés chez la souris pourraient être spécifiques aux rongeurs.

Les résultats du test de mutation inverse d'Ames *in vitro* en l'absence et en présence d'un système d'activation métabolique et de l'essai de clastogénicité dans des cellules de lymphome de souris *in vitro* menés avec la rilpivirine ont été négatifs. La rilpivirine n'a pas induit d'aberration chromosomique dans le test du micronucleus *in vivo* chez la souris.

### Tolérance locale à REKAMBYS

Après une administration IM répétée à long terme de REKAMBYS chez des chiens et des cochons nains, un léger érythème de courte durée (c.-à-d. d'une durée de 1 à 4 jours chez les cochons nains) a été observé, et des dépôts blancs ont été notés au niveau des sites d'injection lors de l'autopsie, accompagnés d'un gonflement et d'une décoloration des ganglions lymphatiques drainants. Un examen microscopique a montré une infiltration macrophagique et la présence de dépôts d'éosinophiles au niveau des sites d'injection. Une réponse d'infiltration macrophagique a également été notée dans les ganglions lymphatiques drainants/régionaux. Ces résultats ont été considérés comme étant une réaction à un dépôt de matière plutôt qu'une manifestation d'une irritation locale.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

poloxamère 338  
acide citrique monohydraté  
glucose monohydraté  
dihydrogénophosphate sodique monohydraté  
hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH et garantir l'isotonicité)  
eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

La stabilité physico-chimique dans les conditions d'emploi a été démontrée pendant 6 heures à 25 °C.

Une fois la suspension prélevée dans la seringue, l'injection doit être administrée dès que possible, mais elle peut être conservée dans la seringue pendant un maximum de 2 heures. Au-delà de 2 heures, le médicament, la seringue et l'aiguille doivent être jetés.

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

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.

Avant l'administration, le flacon doit être ramené à température ambiante (ne pas dépasser 25 °C). Le flacon peut rester dans la boîte à température ambiante pendant un maximum de 6 heures, ne pas le remettre au réfrigérateur. S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures, le flacon doit être jeté (voir rubrique 6.3).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de type I.

#### Boîte de 600 mg

Chaque boîte contient un flacon en verre transparent de 4 mL avec un bouchon en élastomère butyle et un opercule en aluminium doté d'un capuchon amovible en plastique, 1 seringue (avec graduations de 0,2 mL), 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection (gauge 23, 1½ pouce).

#### Boîte de 900 mg

Chaque boîte contient un flacon en verre transparent de 4 mL avec un bouchon en élastomère butyle et un opercule en aluminium doté d'un capuchon amovible en plastique, 1 seringue (avec graduations de 0,2 mL), 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection (gauge 23, 1½ 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 pour l'utilisation et la manipulation de REKAMBYSS sont fournies dans la notice (voir instruction d'utilisation).

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

600 mg: EU/1/20/1482/001  
900 mg: EU/1/20/1482/002

**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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

## **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.

### **• 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 :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
<p>Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mènera une étude de cohorte prospective (étude COMBINE-2) pour collecter les 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 rilpivirine et cabotégravir à libération prolongée. L'étude surveillera également la résistance et la réponse aux traitements antirétroviraux ultérieurs chez les patients qui sont passés d'un traitement par rilpivirine et cabotégravir à libération 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 d'ici septembre 2026.</p>	<p>Septembre 2026</p>
<p>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 un traitement contenant le cabotégravir injectable à libération prolongée et/ou la rilpivirine injectable à libération 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'ici septembre 2026.</p>	<p>Septembre 2026</p>



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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – 600 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REKAMBYS 600 mg suspension injectable à libération prolongée  
rilpivirine

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

Chaque flacon contient 600 mg de rilpivirine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : poloxamère 338, acide citrique monohydraté, glucose monohydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et assurer l'isotonicité, 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.

Pour administration intramusculaire.

Ouvrir ici

**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**

À conserver entre 2 °C et 8 °C. 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**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

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

EU/1/20/1482/001

**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**

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

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

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA CARTE SUPPORT (DANS LA BOÎTE) – 600 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REKAMBYS 600 mg suspension injectable à libération prolongée  
rilpivirine

**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**

Pour administration intramusculaire.

Lire les instructions d'utilisation avant la préparation de REKAMBYS

**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**

EU/1/20/1482/001

**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**

**FLACON – 600 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REKAMBYS 600 mg  
rilpivirine  
IM

**2. MODE ET VOIE(S) 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 EXTÉRIEUR – 900 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REKAMBYS 900 mg suspension injectable à libération prolongée  
rilpivirine

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

Chaque flacon contient 900 mg de rilpivirine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : poloxamère 338, acide citrique monohydraté, glucose monohydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et assurer l'isotonicité, 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.

Pour administration intramusculaire.

Ouvrir ici

**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**

À conserver entre 2 °C et 8 °C. 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**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

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

EU/1/20/1482/002

**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**

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

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

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA CARTE SUPPORT (DANS LA BOÎTE) – 900 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REKAMBYS 900 mg suspension injectable à libération prolongée  
rilpivirine

**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**

Pour administration intramusculaire.

Lire les instructions d'utilisation avant la préparation de REKAMBYS

**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**

EU/1/20/1482/002

**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**

**FLACON – 900 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REKAMBYS 900 mg  
rilpivirine  
IM

**2. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

3 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

**Notice : Information de l'utilisateur**  
**REKAMBYS 600 mg suspension injectable à libération prolongée**  
rilpivirine

▼ 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 REKAMBYS et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser REKAMBYS
3. Comment REKAMBYS est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver REKAMBYS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

REKAMBYS contient la substance active rilpivirine. Ce médicament appartient à la classe des médicaments appelés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) qui sont utilisés pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

REKAMBYS agit avec d'autres médicaments contre le VIH pour bloquer la capacité du virus à se multiplier. REKAMBYS injectable ne guérit pas l'infection par le VIH, mais contribue à réduire la quantité de VIH dans votre organisme et à la maintenir à un faible niveau. Cela empêche les dommages causés au système immunitaire et le développement d'infections et de maladies associées au SIDA.

REKAMBYS est toujours administré avec un autre médicament contre le VIH, appelé cabotégravir injectable. Ils sont utilisés ensemble chez des adultes âgés d'au moins 18 ans dont l'infection par le VIH-1 est déjà contrôlée.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser REKAMBYS**

**N'utilisez pas REKAMBYS** si vous êtes allergique à la rilpivirine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

**N'utilisez pas REKAMBYS si vous prenez l'un des médicaments suivants** car ils pourraient avoir un effet sur l'action de REKAMBYS ou de l'autre médicament :

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

- dexaméthasone (un corticostéroïde utilisé dans des pathologies variées telles que l'inflammation et les réactions allergiques) utilisée comme traitement par voie orale ou par injection
- produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, un remède à base de plantes utilisé pour la dépression).

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus, demandez à votre médecin s'il existe des alternatives.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser REKAMBYS.

REKAMBYS ne guérit pas l'infection par le VIH. Il fait partie d'un traitement destiné à réduire la quantité de virus dans le sang.

### **Parlez de votre situation à votre médecin**

Vérifiez les points suivants et informez votre médecin si l'un d'entre eux vous concerne.

- Vous devez vous rendre à toutes les visites programmées pour recevoir les injections. Ne manquez aucune visite, c'est très important pour la réussite de votre traitement. Si vous ne pouvez pas vous rendre à une visite programmée, informez votre médecin dès que possible.
- Signalez à votre médecin si vous présentez ou avez présenté **des problèmes au niveau de votre foie**, notamment une hépatite B ou une hépatite C, ou **des troubles affectant vos reins**. Votre médecin pourra vérifier le bon fonctionnement de votre foie ou de vos reins avant de décider si vous pouvez utiliser REKAMBYS. Voir « Effets indésirables peu fréquents » à la rubrique 4 de cette notice pour obtenir une description des signes de lésions au foie.
- Prévenez immédiatement votre médecin dès que vous ressentez **des symptômes d'infections** (par exemple, fièvre, frissons, sueur). Chez certains patients vivant avec le VIH, une inflammation due à des infections antérieures peut apparaître peu après le début du traitement contre le VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant de combattre les infections qui peuvent être présentes sans symptôme évident.
- Prévenez également immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes tels que : faiblesse musculaire, faiblesse commençant au niveau des mains et des pieds et remontant vers le tronc, palpitations, tremblements ou hyperactivité. Ils sont dus à des troubles auto-immuns (des pathologies dans lesquelles le système immunitaire attaque par erreur les tissus sains du corps) qui peuvent aussi apparaître lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour le traitement de votre infection par le VIH. Les troubles auto-immuns peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement.
- Informez votre médecin si vous prenez un médicament dont on vous a dit qu'il peut entraîner un rythme cardiaque irrégulier susceptible d'engager le pronostic vital (torsade de pointes).

### **Réactions aux injections**

Des symptômes de réaction post-injection sont survenus chez certaines personnes dans les minutes qui ont suivi l'injection de rilpivirine. La plupart des symptômes ont disparu en quelques minutes après l'injection. Les symptômes des réactions post-injection peuvent inclure : difficultés à respirer, crampes d'estomac, éruptions cutanées, transpiration, engourdissement de la bouche, sensation d'anxiété, sensation de chaleur, sensation de tête qui tourne ou sensation que vous allez perdre connaissance (évanouissement), variations de la tension artérielle et douleur (par exemple dans le dos et la poitrine). Informez votre professionnel de santé si vous présentez ces symptômes après avoir reçu vos injections.

### **La régularité des rendez-vous est importante**

Il est important que **vous vous présentiez à vos rendez-vous programmés** pour recevoir REKAMBYS afin de contrôler votre infection par le VIH et d'empêcher votre maladie de s'aggraver. Ne manquez aucune visite, c'est très important pour la réussite de votre traitement. Si vous ne pouvez pas vous présenter à une visite programmée, informez votre médecin dès que possible. Parlez à votre médecin si vous envisagez d'arrêter le traitement. Si vous recevez votre injection de REKAMBYS avec retard, ou si vous arrêtez de recevoir REKAMBYS, vous devrez prendre d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH et réduire le risque que le virus devienne résistant, car le taux de médicament dans votre organisme sera alors trop faible pour traiter l'infection par le VIH.

### **Enfants**

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

### **Autres médicaments et REKAMBYS**

Informez votre professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent affecter les taux de REKAMBYS dans le sang si vous les prenez en même temps que le traitement par REKAMBYS, ou REKAMBYS peut modifier l'action des autres médicaments.

**REKAMBYS ne doit pas être administré avec d'autres médicaments (voir « N'utilisez pas REKAMBYS » dans la rubrique 2).**

**Les effets de REKAMBYS ou d'autres médicaments pourraient changer** si vous utilisez REKAMBYS avec l'un des médicaments suivants :

- de la clarithromycine, de l'érythromycine (antibiotiques)
- de la méthadone (utilisée pour traiter le sevrage narcotique et la dépendance)

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus, demandez à votre médecin s'il existe des alternatives.

### **Grossesse et allaitement**

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin évaluera les bénéfices et les risques liés à l'utilisation de REKAMBYS pendant votre grossesse pour vous et votre bébé. Si vous prévoyez d'avoir un enfant, parlez-en à votre médecin à l'avance, car la rilpivirine peut rester dans votre corps pendant une période allant jusqu'à 4 ans après la dernière injection de REKAMBYS.

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.

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

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

Certains patients peuvent se sentir fatigués, somnolents ou être pris de vertiges pendant le traitement par REKAMBYS. Évitez de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

### **Information importante concernant certains excipients de REKAMBYS**

Ce médicament contient moins de 1 mol de sodium (23 mg) par injection de 2 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Un médecin ou un(e) infirmier/ière vous administrera REKAMBYS en injection dans votre muscle fessier (*injection intramusculaire ou IM*).

Vous recevrez votre **injection soit une fois par mois soit une fois tous les 2 mois**, avec un autre médicament injectable appelé cabotégavir. Votre médecin vous indiquera la fréquence d'administration du médicament.

**Avant de commencer le traitement par REKAMBYS**, vous et votre médecin pouvez décider de commencer par un traitement quotidien d'un comprimé de 25 mg de rilpivirine à prendre avec un repas et d'un comprimé de 30 mg de cabotégavir pendant un mois avant votre première injection de REKAMBYS. C'est ce que l'on appelle la *période d'instauration* – la prise des comprimés avant que vous ne receviez les injections de REKAMBYS et de cabotégavir permettra à votre médecin d'évaluer si ces médicaments vous conviennent.



L'autre possibilité est que vous et votre médecin pouvez décider de commencer directement par les injections de REKAMBYS.

Si vous êtes amené(e) à recevoir REKAMBYS chaque mois, votre traitement sera le suivant :

Médicament	Quand	
	Première injection	Deuxième injection et suivantes, tous les mois
Rilpivirine	injection unique de 900 mg	injection de 600 mg tous les mois
Cabotégravir	injection unique de 600 mg	injection de 400 mg tous les mois

Si vous êtes amené(e) à recevoir REKAMBYS tous les 2 mois, votre traitement sera le suivant :

Médicament	Quand	
	Première et deuxième injections, à un mois d'intervalle	Troisième injection et suivantes, tous les 2 mois
Rilpivirine	injection unique de 900 mg	injection de 900 mg tous les 2 mois
Cabotégravir	injection unique de 600 mg	injection de 600 mg tous les 2 mois

#### **Si vous oubliez une injection de REKAMBYS**

Il est important que vous respectiez vos rendez-vous programmés à intervalles réguliers pour recevoir votre injection. Si vous manquez un rendez-vous, veuillez contacter immédiatement votre médecin pour prendre un nouveau rendez-vous.

**Adressez-vous à votre médecin** si vous pensez que vous ne serez pas en mesure de recevoir votre injection de REKAMBYS à la date habituelle. Votre médecin peut vous recommander de prendre des comprimés en remplacement, jusqu'à ce que vous soyez en mesure de recevoir à nouveau une injection de REKAMBYS.

#### **Si vous avez reçu plus de REKAMBYS que vous n'auriez dû**

Un médecin ou un(e) infirmier/ière vous administrera ce médicament, il est donc peu probable que vous en receviez plus que nécessaire. Si vous êtes inquiet, informez-en le médecin ou l'infirmier/ière.

#### **N'arrêtez pas d'utiliser REKAMBYS sans en parler à votre médecin.**

Utilisez REKAMBYS aussi longtemps que votre médecin le recommande. N'arrêtez pas sauf si votre médecin vous le recommande.

De faibles taux de rilpivirine (la substance active de REKAMBYS) peuvent rester dans votre organisme pendant une durée allant jusqu'à 4 ans après l'arrêt de votre traitement. Toutefois, après avoir reçu votre dernière injection de REKAMBYS, les faibles taux restants de rilpivirine n'agiront plus suffisamment contre le virus qui peut alors devenir résistant. Pour contrôler votre infection par le VIH-1 et éviter que le virus ne devienne résistant, vous devez commencer un autre traitement contre le VIH avant la date prévue de votre injection suivante de REKAMBYS.

#### **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.

La liste des effets indésirables qui ont été signalés lorsque REKAMBYS est utilisé avec le cabotégravir injectable est la suivante :

Effets indésirables très fréquents (touchent au moins 1 personne sur 10)

- maux de tête

- réactions au site d'injection - elles sont généralement d'intensité légère à modérée et sont devenues moins fréquentes au cours du temps. Les symptômes peuvent inclure :
  - très fréquents: douleur et gêne, durcissement ou grosseur
  - fréquents : rougeur, démangeaisons, gonflement, sensation de chaleur ou ecchymose (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 (chaleur, gonflement ou rougeur).
- sensation de chaleur/fièvre (*pyrexie*), pouvant survenir dans la semaine suivant les injections.

Effets indésirables fréquents (touchent moins de 1 personne sur 10)

- dépression
- anxiété
- rêves anormaux
- difficulté à dormir (*insomnie*)
- étourdissements
- envie de vomir (*nausées*)
- vomissements
- douleurs au ventre (*douleurs abdominales*)
- gaz (*flatulences*)
- diarrhée
- éruption cutanée
- douleur musculaire (*myalgie*)
- épuisement (*fatigue*)
- sensation de faiblesse (*asthénie*)
- mauvais état général (*malaise*)
- prise de poids

Effets indésirables peu fréquents (touchent moins de 1 personne sur 100)

- somnolence
- sensation d'étourdissement, pendant ou après une injection. Cela peut conduire à un évanouissement.
- atteinte du foie (les signes peuvent inclure un jaunissement de la peau et du blanc des yeux, une perte d'appétit, des démangeaisons, une sensibilité au niveau du ventre, des selles pâles ou une urine inhabituellement foncée).
- modifications des résultats des analyses sanguines concernant le foie (augmentation des *transaminases*)
- augmentation de la *bilirubine* (une substance produite par le foie) dans le sang.

Autres effets indésirables

- Douleur abdominale intense causée par une inflammation du pancréas (*pancréatite*).

Les effets indésirables suivants, susceptibles de survenir avec les comprimés de rilpivirine, peuvent également survenir avec une injection de REKAMBYS :

Effets indésirables très fréquents (touchent au moins 1 personne sur 10)

- Augmentation du cholestérol et/ou de l'amylase pancréatique dans votre sang

Effets indésirables fréquents (touchent moins de 1 personne sur 10)

- perte d'appétit
- troubles du sommeil
- humeur dépressive
- gêne à l'estomac
- bouche sèche
- faible taux de globules blancs et/ou de plaquettes dans votre sang, diminution de l'hémoglobine dans votre sang, augmentation des triglycérides et/ou de la lipase dans votre sang

Effets indésirables peu fréquents (touchent moins de 1 personne sur 100)

- signes ou symptômes d'une inflammation ou d'une infection, par exemple fièvre, frissons, sueurs nocturnes (*syndrome de restauration immunitaire, voir rubrique 2 pour plus de détails*)

### **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 REKAMBYS**

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

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 REKAMBYS**

- La substance active est la rilpivirine. Chaque flacon de 2 mL contient 600 mg de rilpivirine.
- Les excipients sont : poloxamère 338, acide citrique monohydraté, glucose monohydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et assurer l'isotonie, et eau pour préparations injectables.

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

Suspension injectable à libération prolongée. REKAMBYS se présente dans un flacon en verre. La boîte contient également 1 seringue, 1 adaptateur pour flacon, et 1 aiguille pour injection.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

### **Fabricant**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

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

**България**  
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

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

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**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**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Lietuva**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

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

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

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

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,  
LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: +39 045 7741600

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.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 {mois AAAA}.**

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 et doivent être lues par le médecin ou le professionnel de santé conjointement avec l'information produit complète (Résumé des Caractéristiques du Produit).

### Injection de REKAMBYS 2 mL - Instructions d'utilisation :

#### Résumé

Une dose complète nécessite deux injections :  
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 d'administration est sans importance.

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

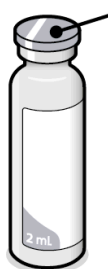


#### Informations concernant la conservation

- À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

**Ne pas congeler.**

#### Flacon de rilpivirine

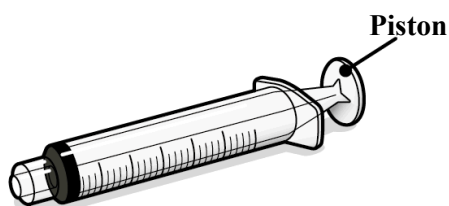


Capuchon  
du flacon  
(bouchon en  
caoutchouc  
sous le  
capuchon)

#### Adaptateur pour flacon

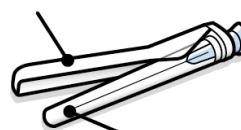


#### Seringue



#### Aiguille pour injection

#### Protège aiguille



Capuchon de l'aiguille

#### Votre boîte contient

- 1 flacon de rilpivirine
- 1 adaptateur pour flacon
- 1 seringue
- 1 aiguille pour injection (gauge 23, 1½ pouce)

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

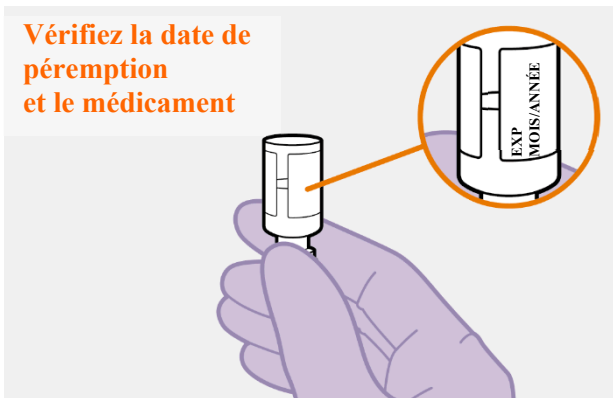
## Vous aurez également besoin de

- Gants non stériles
  - 2 tampons imbibés d'alcool
  - 2 compresses de gaze
  - Un conteneur adapté pour objets pointus et tranchants
  - 1 boîte de cabotégravir 2 mL
- Veillez à disposer de la boîte de cabotégravir à proximité avant de commencer.

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

### 2. Attendez 15 minutes



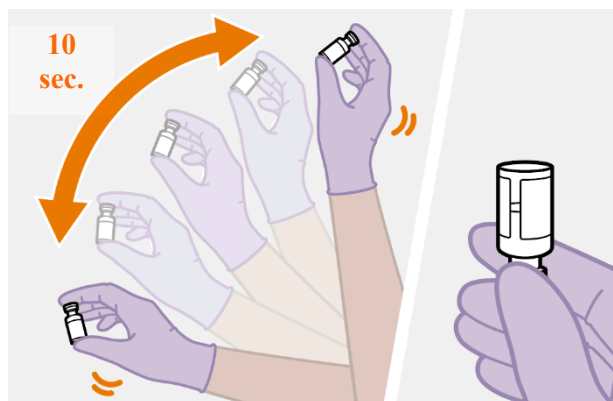
Attendez 15 minutes



- Attendez au moins 15 minutes avant d'administrer l'injection afin de laisser le médicament atteindre la température ambiante.

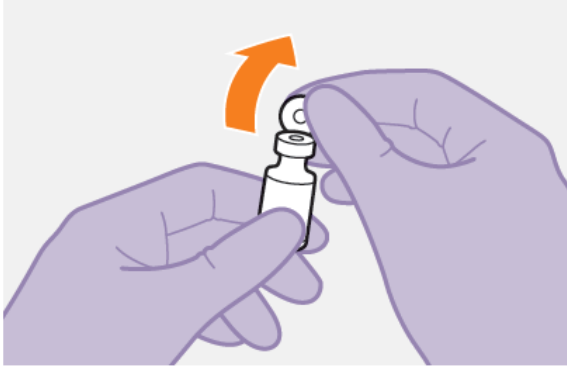
### 3. Agitez vigoureusement

10 sec.



- Tenez le flacon fermement et agitez 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 des petites bulles d'air.

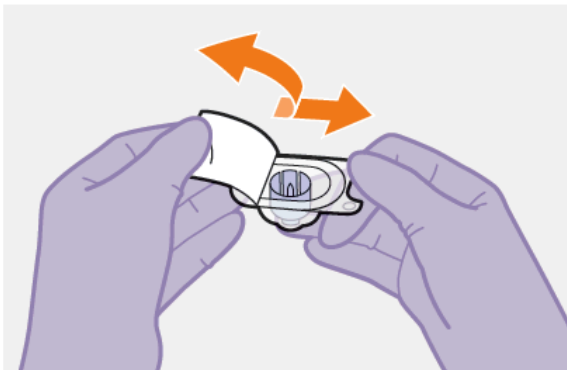
#### 4. Retirez le capuchon du flacon



- 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.

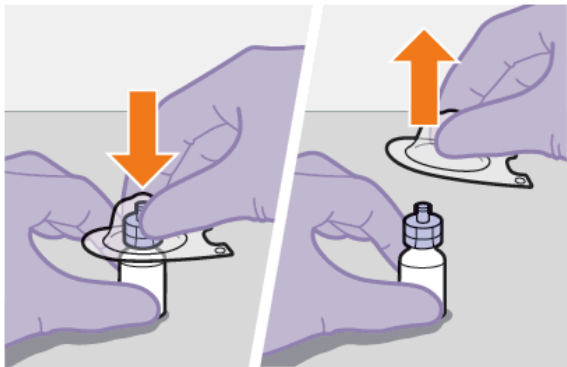
#### 5. Retirez la pellicule pour ouvrir l'adaptateur du flacon



- 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.

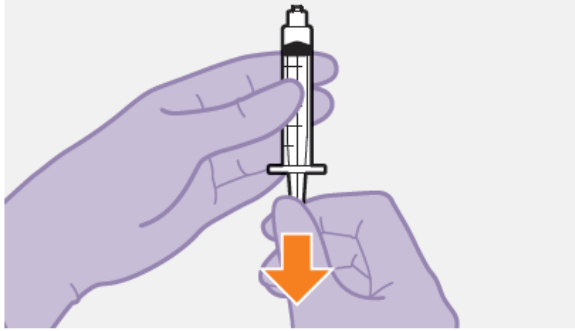
#### 6. Fixez l'adaptateur pour flacon



- 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 devrait s'enclencher solidement.
- Lorsque vous êtes prêt(e), retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon, comme illustré.

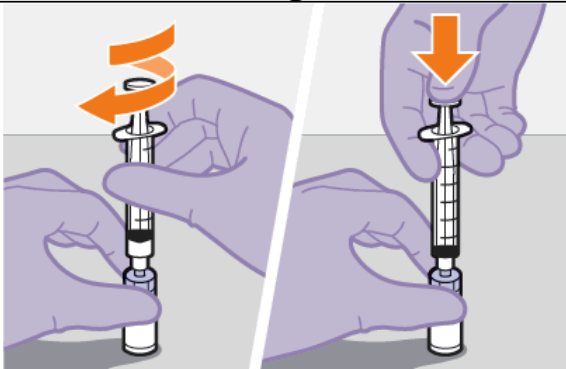


## 7. Préparez la seringue



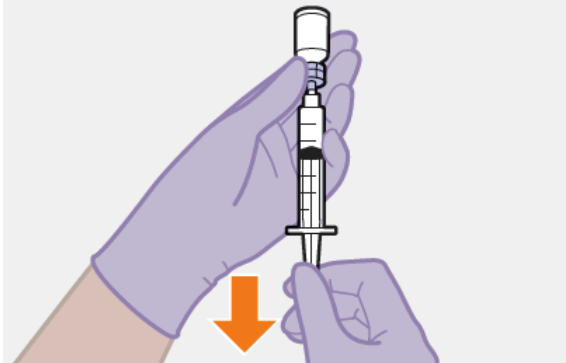
- Retirez la seringue de son emballage.
- Aspirez 1 mL d'air dans la seringue. Cela facilitera ultérieurement l'aspiration du liquide.

## 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.

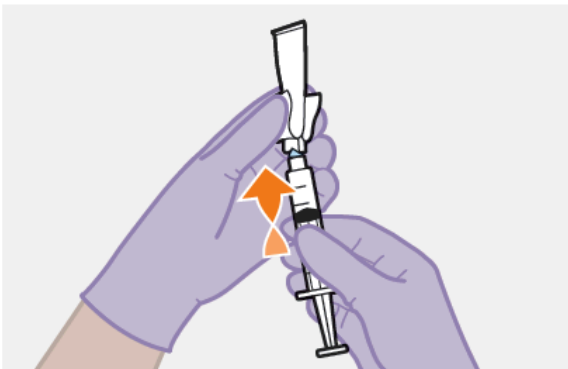
## 10. Dévissez la seringue



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

**Remarque :** Maintenez la seringue en position verticale pour éviter les fuites. Vérifiez l'aspect de la suspension : elle doit être homogène et d'un blanc laiteux.

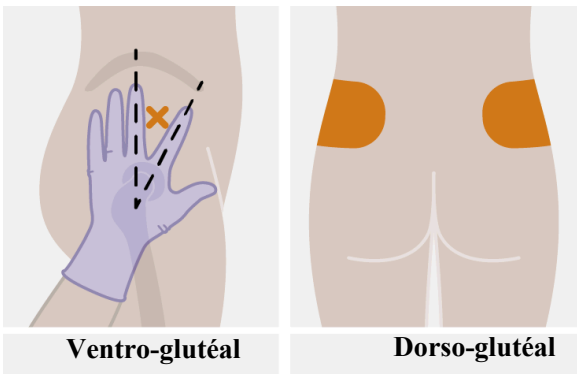
## 11. Fixez l'aiguille



- Ouvrir à moitié l'emballage de l'aiguille de manière à exposer la base de l'aiguille.
- En maintenant la seringue en position verticale, vissez fermement la seringue sur l'aiguille.
- Retirez l'aiguille de son emballage.

## Injection

### 12. Préparez le site d'injection



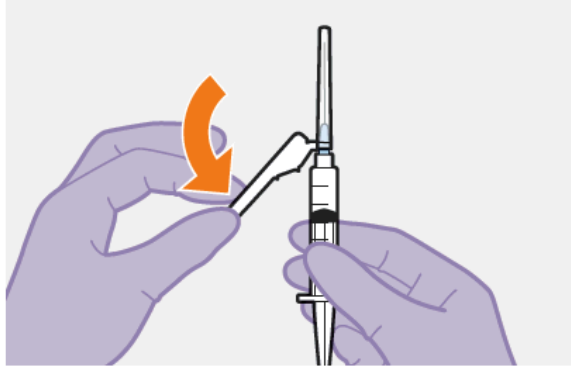
Les injections doivent être administrées dans le muscle fessier. Pour l'injection sélectionnez une des zones suivantes :

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

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

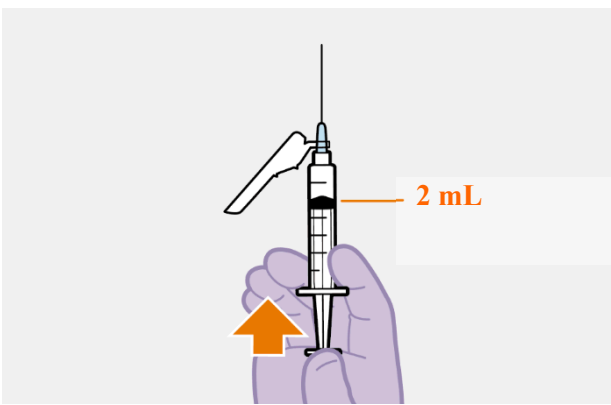
**Ne pas** injecter par voie intraveineuse.

### 13. Retirez le capuchon



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

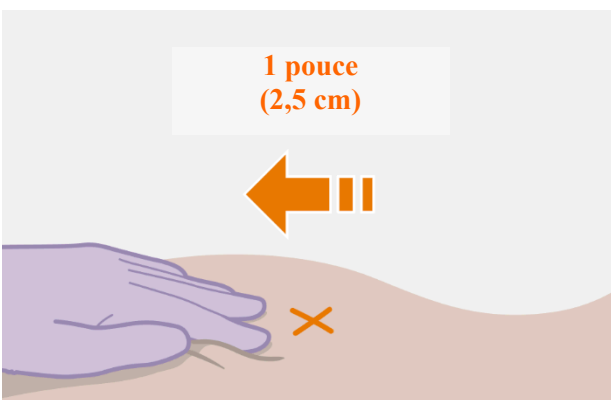
### 14. Retirez l'excédent de liquide



- 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 un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher à l'air libre avant de continuer.

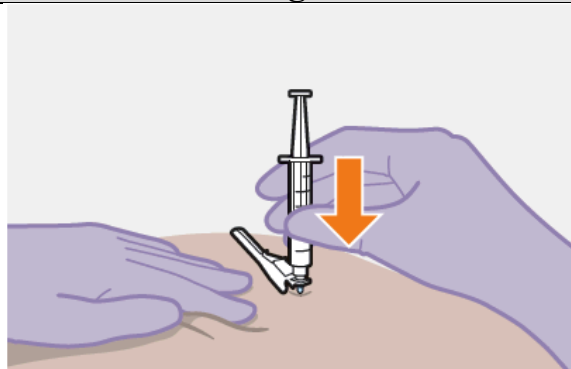
### 15. Étirez la peau



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

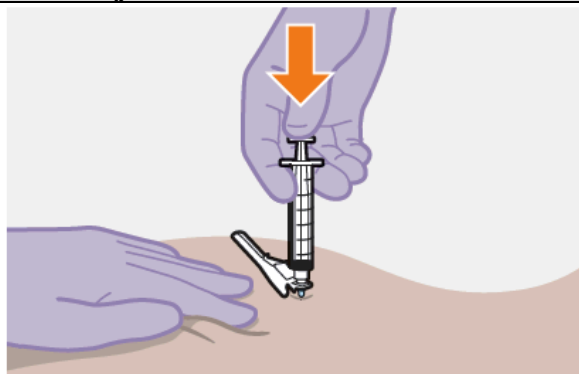
- Tirez fermement la peau recouvrant le site d'injection, en la déplaçant d'environ un pouce (2,5 cm).
- Maintenez-la dans cette position pour l'injection.

### 16. Enfoncez l'aiguille



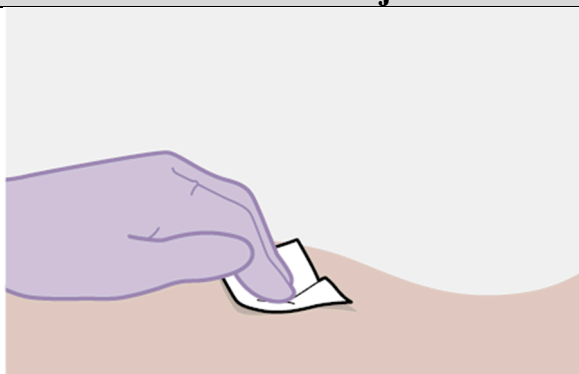
- Enfoncez l'aiguille sur toute sa longueur, ou à une profondeur suffisante pour atteindre le muscle.

## 17. Injectez la dose



- Toujours en maintenant 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.

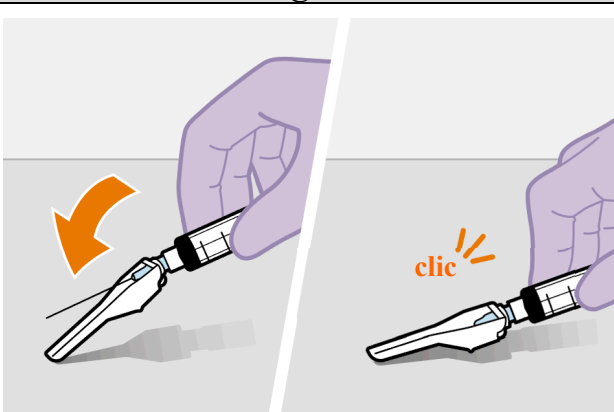
## 18. Évaluez le site d’injection



- 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.

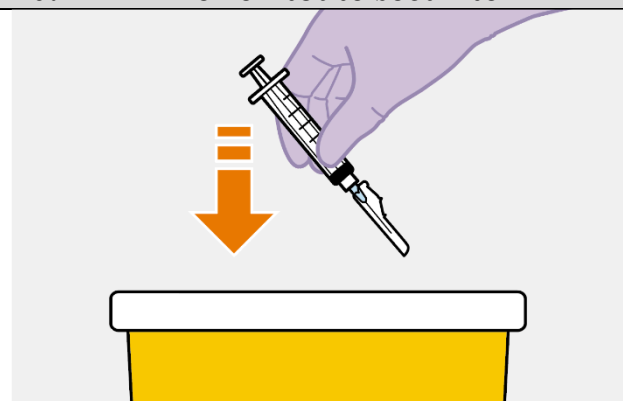
## 19. Sécurisez l’aiguille



- 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 de flacon usagés conformément à la réglementation locale relative à la santé et à la sécurité.

### Répétez pour le 2<sup>ème</sup> médicament



**Répétez toutes  
les étapes pour le  
2<sup>ème</sup> médicament**

Si vous n'avez pas encore injecté les deux médicaments, utilisez les étapes de préparation et d'injection pour le cabotégravir pour lequel il existe des instructions d'utilisation spécifiques.

## Questions et réponses

### **1. Combien de temps le médicament peut-il être laissé hors du réfrigérateur ?**

Il est préférable d'injecter le médicament dès qu'il atteint la température ambiante. Cependant, le flacon peut rester dans la boîte à température ambiante (température maximale de 25 °C) pendant un maximum de 6 heures, ne pas le remettre au réfrigérateur. S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures, le flacon doit être jeté.

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

Il est préférable d'injecter le médicament (à température ambiante) dès que possible après l'avoir prélevé dans la seringue. Cependant, le médicament peut être conservé dans la seringue pendant un maximum de 2 heures avant l'injection.

Au-delà de 2 heures, le médicament, la seringue, et l'aiguille doivent être jetés.

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

L'injection d'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.

### **4. L'ordre dans lequel je donne les médicaments est-il important ?**

Non, l'ordre est sans importance.

### **5. Est-il possible en toute sécurité de réchauffer le flacon pour atteindre la température ambiante plus rapidement ?**

Il est préférable de laisser le flacon atteindre naturellement la température ambiante. Cependant, vous pouvez utiliser la chaleur de vos mains pour accélérer la durée du réchauffement, mais veillez à ce que le flacon ne dépasse pas 25 °C.

N'utilisez aucune autre méthode de réchauffement.

### **6. Pourquoi l'administration ventro-glutéale est-elle recommandée ?**

L'administration ventro-glutéale (dans le muscle fessier moyen) est recommandée, car cette zone est située loin des principaux nerfs et des vaisseaux sanguins. Une administration dorso-glutéale (dans le muscle grand fessier) est acceptable, si elle est privilégiée par le professionnel de santé. L'injection ne doit être administrée dans aucun autre site.

**Notice : Information de l'utilisateur**  
**REKAMBYS 900 mg suspension injectable à libération prolongée**  
**rilpivirine**

▼ 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 REKAMBYS et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser REKAMBYS
3. Comment REKAMBYS est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver REKAMBYS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

REKAMBYS contient la substance active rilpivirine. Ce médicament appartient à la classe des médicaments appelés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) qui sont utilisés pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

REKAMBYS agit avec d'autres médicaments contre le VIH pour bloquer la capacité du virus à se multiplier. REKAMBYS injectable ne guérit pas l'infection par le VIH, mais contribue à réduire la quantité de VIH dans votre organisme et à la maintenir à un faible niveau. Cela empêche les dommages causés au système immunitaire et le développement d'infections et de maladies associées au SIDA.

REKAMBYS est toujours administré avec un autre médicament contre le VIH, appelé cabotégravir injectable. Ils sont utilisés ensemble chez des adultes âgés d'au moins 18 ans dont l'infection par le VIH-1 est déjà contrôlée.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser REKAMBYS**

**N'utilisez pas REKAMBYS** si vous êtes allergique à la rilpivirine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

**N'utilisez pas REKAMBYS si vous prenez l'un des médicaments suivants** car ils pourraient avoir un effet sur l'action de REKAMBYS ou de l'autre médicament :

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

- dexaméthasone (un corticostéroïde utilisé dans des pathologies variées telles que l'inflammation et les réactions allergiques) utilisée comme traitement par voie orale ou par injection
- produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, un remède à base de plantes utilisé pour la dépression).

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus, demandez à votre médecin s'il existe des alternatives.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser REKAMBYS.

REKAMBYS ne guérit pas l'infection par le VIH. Il fait partie d'un traitement destiné à réduire la quantité de virus dans le sang.

### **Parlez de votre situation à votre médecin**

Vérifiez les points suivants et informez votre médecin si l'un d'entre eux vous concerne.

- Vous devez vous rendre à toutes les visites programmées pour recevoir les injections. Ne manquez aucune visite, c'est très important pour la réussite de votre traitement. Si vous ne pouvez pas vous rendre à une visite programmée, informez votre médecin dès que possible.
- Signalez à votre médecin si vous présentez ou avez présenté **des problèmes au niveau de votre foie**, notamment une hépatite B ou une hépatite C, ou **des troubles affectant vos reins**. Votre médecin pourra vérifier le bon fonctionnement de votre foie ou de vos reins avant de décider si vous pouvez utiliser REKAMBYS. Voir « Effets indésirables peu fréquents » à la rubrique 4 de cette notice pour obtenir une description des signes de lésions au foie.
- Prévenez immédiatement votre médecin dès que vous ressentez **des symptômes d'infections** (par exemple, fièvre, frissons, sueur). Chez certains patients vivant avec le VIH, une inflammation due à des infections antérieures peut apparaître peu après le début du traitement contre le VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant de combattre les infections qui peuvent être présentes sans symptôme évident.
- Prévenez également immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes tels que : faiblesse musculaire, faiblesse commençant au niveau des mains et des pieds et remontant vers le tronc, palpitations, tremblements ou hyperactivité. Ils sont dus à des troubles auto-immuns (des pathologies dans lesquelles le système immunitaire attaque par erreur les tissus sains du corps) qui peuvent aussi apparaître lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour le traitement de votre infection par le VIH. Les troubles auto-immuns peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement.
- Informez votre médecin si vous prenez un médicament dont on vous a dit qu'il peut entraîner un rythme cardiaque irrégulier susceptible d'engager le pronostic vital (torsade de pointes).

### **Réactions aux injections**

Des symptômes de réaction post-injection sont survenus chez certaines personnes dans les minutes qui ont suivi l'injection de rilpivirine. La plupart des symptômes ont disparu en quelques minutes après l'injection. Les symptômes des réactions post-injection peuvent inclure : difficultés à respirer, crampes d'estomac, éruptions cutanées, transpiration, engourdissement de la bouche, sensation d'anxiété, sensation de chaleur, sensation de tête qui tourne ou sensation que vous allez perdre connaissance (évanouissement), variations de la tension artérielle et douleur (par exemple dans le dos et la poitrine). Informez votre professionnel de santé si vous présentez ces symptômes après avoir reçu vos injections.

### **La régularité des rendez-vous est importante**

Il est important que **vous vous présentiez à vos rendez-vous programmés** pour recevoir REKAMBYS afin de contrôler votre infection par le VIH et d'empêcher votre maladie de s'aggraver. Ne manquez aucune visite, c'est très important pour la réussite de votre traitement. Si vous ne pouvez pas vous présenter à une visite programmée, informez votre médecin dès que possible. Parlez à votre médecin si vous envisagez d'arrêter le traitement. Si vous recevez votre injection de REKAMBYS avec retard, ou si vous arrêtez de recevoir REKAMBYS, vous devrez prendre d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH et réduire le risque que le virus devienne résistant, car le taux de médicament dans votre organisme sera alors trop faible pour traiter l'infection par le VIH.



### **Enfants**

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

### **Autres médicaments et REKAMBYS**

Informez votre professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent affecter les taux de REKAMBYS dans le sang si vous les prenez en même temps que le traitement par REKAMBYS, ou REKAMBYS peut modifier l'action des autres médicaments.

**REKAMBYS ne doit pas être administré avec d'autres médicaments (voir « N'utilisez pas REKAMBYS » dans la rubrique 2).**

**Les effets de REKAMBYS ou d'autres médicaments pourraient changer** si vous utilisez REKAMBYS avec l'un des médicaments suivants :

- de la clarithromycine, de l'érythromycine (antibiotiques)
- de la méthadone (utilisée pour traiter le sevrage narcotique et la dépendance)

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus, demandez à votre médecin s'il existe des alternatives.

### **Grossesse et allaitement**

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin évaluera les bénéfices et les risques liés à l'utilisation de REKAMBYS pendant votre grossesse pour vous et votre bébé. Si vous prévoyez d'avoir un enfant, parlez-en à votre médecin à l'avance, car la rilpivirine peut rester dans votre corps pendant une période allant jusqu'à 4 ans après la dernière injection de REKAMBYS.

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.

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

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

Certains patients peuvent se sentir fatigués, somnolents ou être pris de vertiges pendant le traitement par REKAMBYS. Évitez de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

### **Information importante concernant certains ingrédients de REKAMBYS**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par injection de 3 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Un médecin ou un(e) infirmier/ière vous administrera REKAMBYS en injection dans votre muscle fessier (*injection intramusculaire ou IM*).

Vous recevrez votre **injection soit une fois par mois soit une fois tous les 2 mois**, avec un autre médicament injectable appelé cabotégavir. Votre médecin vous indiquera la fréquence d'administration du médicament.

**Avant de commencer le traitement par REKAMBYS**, vous et votre médecin pouvez décider de commencer par un traitement quotidien d'un comprimé de 25 mg de rilpivirine à prendre avec un repas et d'un comprimé de 30 mg de cabotégavir pendant un mois avant votre première injection de REKAMBYS. C'est ce que l'on appelle la *période d'instauration* – la prise des comprimés avant que vous ne receviez les injections de REKAMBYS et de cabotégavir permettra à votre médecin d'évaluer si ces médicaments vous conviennent.

L'autre possibilité est que vous et votre médecin pouvez décider de commencer directement par les injections de REKAMBYS.

Si vous êtes amené(e) à recevoir REKAMBYS chaque mois, votre traitement sera le suivant :

Médicament	Quand	
	Première injection	Deuxième injection et suivantes, tous les mois
Rilpivirine	injection unique de 900 mg	injection de 600 mg tous les mois
Cabotégravir	injection unique de 600 mg	injection de 400 mg tous les mois

Si vous êtes amené(e) à recevoir REKAMBYS tous les 2 mois, votre traitement sera le suivant :

Médicament	Quand	
	Première et deuxième injections, à un mois d'intervalle	Troisième injection et suivantes, tous les 2 mois
Rilpivirine	injection unique de 900 mg	injection de 900 mg tous les 2 mois
Cabotégravir	injection unique de 600 mg	injection de 600 mg tous les 2 mois

#### Si vous oubliez une injection de REKAMBYS

Il est important que vous respectiez vos rendez-vous programmés à intervalles réguliers pour recevoir votre injection. Si vous manquez un rendez-vous, veuillez contacter immédiatement votre médecin pour prendre un nouveau rendez-vous.

**Adressez-vous à votre médecin** si vous pensez que vous ne serez pas en mesure de recevoir votre injection de REKAMBYS à la date habituelle. Votre médecin peut vous recommander de prendre des comprimés en remplacement, jusqu'à ce que vous soyez en mesure de recevoir à nouveau une injection de REKAMBYS.

#### Si vous avez reçu plus de REKAMBYS que vous n'auriez dû

Un médecin ou un(e) infirmier/ière vous administrera ce médicament, il est donc peu probable que vous en receviez plus que nécessaire. Si vous êtes inquiet, informez-en le médecin ou l'infirmier/ière.

#### N'arrêtez pas d'utiliser REKAMBYS sans en parler à votre médecin.

Utilisez REKAMBYS aussi longtemps que votre médecin le recommande. N'arrêtez pas sauf si votre médecin vous le recommande.

De faibles taux de rilpivirine (la substance active de REKAMBYS) peuvent rester dans votre organisme pendant une durée allant jusqu'à 4 ans après l'arrêt de votre traitement. Toutefois, après avoir reçu votre dernière injection de REKAMBYS, les faibles taux restants de rilpivirine n'agiront plus suffisamment contre le virus qui peut alors devenir résistant. Pour contrôler votre infection par le VIH-1 et éviter que le virus ne devienne résistant, vous devez commencer un autre traitement contre le VIH avant la date prévue de votre injection suivante de REKAMBYS.

## 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.

La liste des effets indésirables qui ont été signalés lorsque REKAMBYS est utilisé avec le cabotégravir injectable est la suivante :

Effets indésirables très fréquents (touchent au moins 1 personne sur 10)

- maux de tête

- réactions au site d'injection - elles sont généralement d'intensité légère à modérée et sont devenues moins fréquentes au cours du temps. Les symptômes peuvent inclure :
  - très fréquents: douleur et gêne, durcissement ou grosseur
  - fréquents : rougeur, démangeaisons, gonflement, sensation de chaleur ou ecchymose (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 (chaleur, gonflement ou rougeur).
- sensation de chaleur/fièvre (*pyrexie*), pouvant survenir dans la semaine suivant les injections.

Effets indésirables fréquents (touchent moins de 1 personne sur 10)

- dépression
- anxiété
- rêves anormaux
- difficulté à dormir (*insomnie*)
- étourdissements
- envie de vomir (*nausées*)
- vomissements
- douleurs au ventre (*douleurs abdominales*)
- gaz (*flatulences*)
- diarrhée
- éruption cutanée
- douleur musculaire (*myalgie*)
- épuisement (*fatigue*)
- sensation de faiblesse (*asthénie*)
- mauvais état général (*malaise*)
- prise de poids

Effets indésirables peu fréquents (touchent moins de 1 personne sur 100)

- somnolence
- sensation d'étourdissement, pendant ou après une injection. Cela peut conduire à un évanouissement.
- atteinte du foie (les signes peuvent inclure un jaunissement de la peau et du blanc des yeux, une perte d'appétit, des démangeaisons, une sensibilité au niveau du ventre, des selles pâles ou une urine inhabituellement foncée).
- modifications des résultats des analyses sanguines concernant le foie (augmentation des *transaminases*)
- augmentation de la *bilirubine* (une substance produite par le foie) dans le sang.

Autres effets indésirables

- Douleur abdominale intense due à une inflammation du pancréas (*pancréatite*).

Les effets indésirables suivants, susceptibles de survenir avec les comprimés de rilpivirine, peuvent également survenir avec une injection de REKAMBYS :

Effets indésirables très fréquents (touchent au moins 1 personne sur 10)

- Augmentation du cholestérol et/ou de l'amylase pancréatique dans votre sang

Effets indésirables fréquents (touchent moins de 1 personne sur 10)

- perte d'appétit
- troubles du sommeil
- humeur dépressive
- gêne à l'estomac
- bouche sèche
- faible taux de globules blancs et/ou de plaquettes dans votre sang, diminution de l'hémoglobine dans votre sang, augmentation des triglycérides et/ou de la lipase dans votre sang.

Effets indésirables peu fréquents (touchent moins de 1 personne sur 100)

- signes ou symptômes d'une inflammation ou d'une infection, par exemple fièvre, frissons, sueurs nocturnes (*syndrome de restauration immunitaire, voir rubrique 2 pour plus de détails*)

### **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 REKAMBYS**

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

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 REKAMBYS**

- La substance active est la rilpivirine. Chaque flacon de 3 mL contient 900 mg de rilpivirine
- Les excipients sont : poloxamère 338, acide citrique monohydraté, glucose monohydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et assurer l'isotonicité, et eau pour préparations injectables.

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

Suspension injectable à libération prolongée. REKAMBYS se présente dans un flacon en verre. La boîte contient également 1 seringue, 1 adaptateur pour flacon, et 1 aiguille pour injection.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

### **Fabricant**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

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

**България**  
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

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

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**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**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Lietuva**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

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

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

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

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,  
LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: +39 045 7741600

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.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 {mois AAAA}.**

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 et doivent être lues par le médecin ou le professionnel de santé conjointement avec l'information produit complète (Résumé des Caractéristiques du Produit).

### Injection de REKAMBYS 3 mL - Instructions d'utilisation :

#### Résumé

Une dose complète nécessite deux injections :

3 mL de cabotégavir et 3 mL de rilpivirine.

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

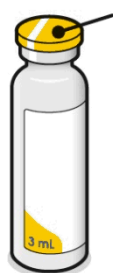
**Remarque :** Le site ventro-glutéal est recommandé.

#### Informations concernant la conservation

• À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

**Ne pas congeler.**

#### Flacon de rilpivirine

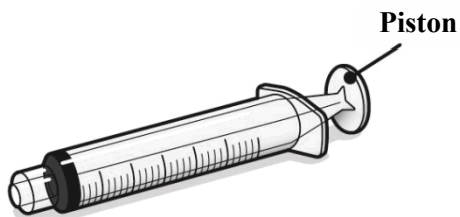


**Capuchon du flacon**  
(bouchon en caoutchouc sous le capuchon)

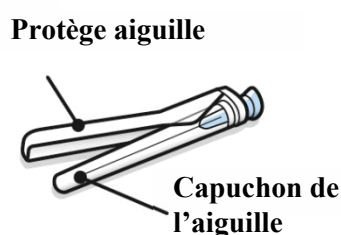
#### Adaptateur pour flacon



#### Seringue



#### Aiguille pour injection



#### Votre boîte contient

- 1 flacon de rilpivirine
  - 1 adaptateur pour flacon
  - 1 seringue
  - 1 aiguille pour injection (gauge 23, 1½ pouce)
- Tenez compte de la corpulence du patient et sélectionnez une aiguille de longueur appropriée selon votre jugement clinique.

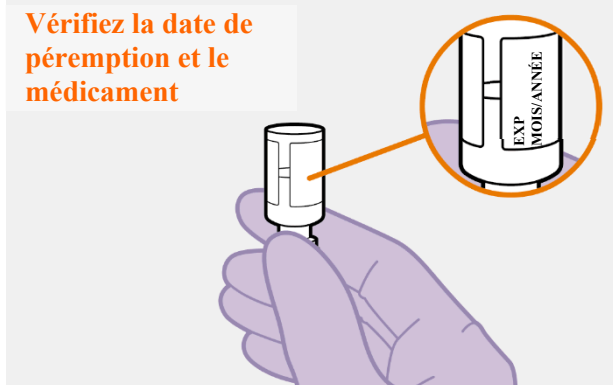
## Vous aurez également besoin de

- Gants non stériles
- 2 tampons imbibés d'alcool
- 2 compresses de gaze
- Un conteneur adapté pour objets pointus et tranchants
- 1 boîte de cabotégravir 3 mL
- Veillez à disposer la boîte de cabotégravir à proximité avant de commencer.

## Préparation

### 1. Inspectez le flacon

Vérifiez la date de péremption et le médicament

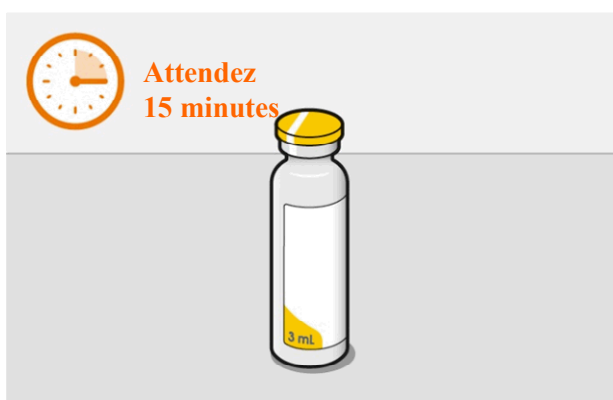


- Vérifiez que la date de péremption n'est pas dépassée.
  - Inspectez immédiatement les flacons. Si vous pouvez voir des particules étrangères, n'utilisez pas le produit.
- Ne pas utiliser** le produit si la date de péremption est dépassée.

### 2. Attendez 15 minutes



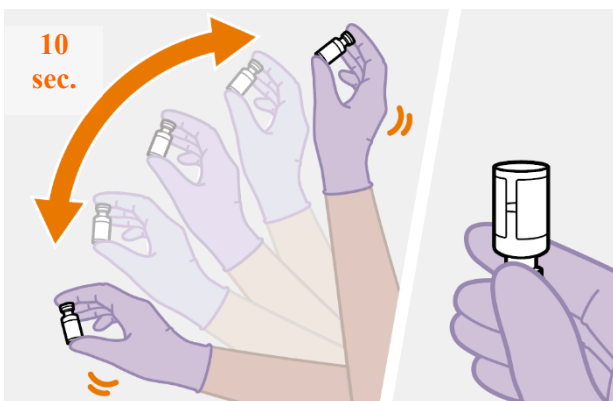
Attendez  
15 minutes



- Attendez au moins 15 minutes avant d'administrer l'injection afin de laisser le médicament atteindre la température ambiante.

### 3. Agitez vigoureusement

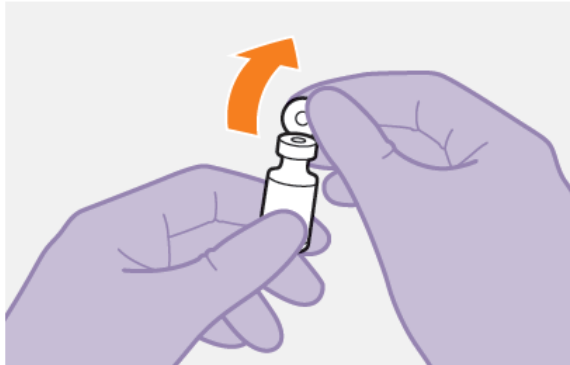
10  
sec.



- Tenez le flacon fermement et agitez 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 de nouveau le flacon.
- Il est également normal de voir des petites bulles d'air.



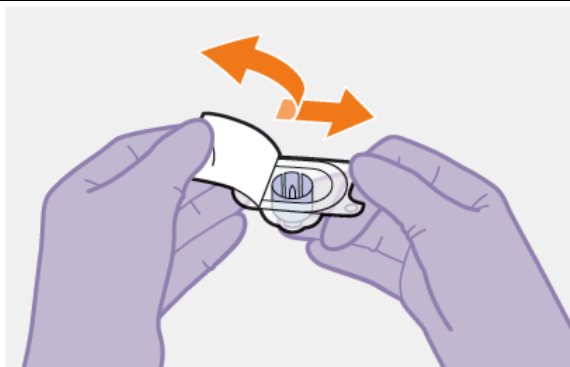
#### 4. Retirez le capuchon du flacon



- 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.

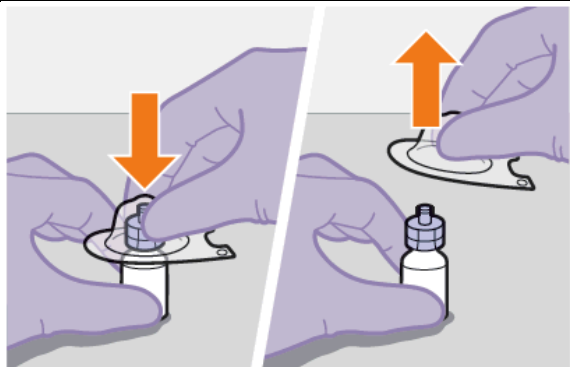
#### 5. Retirez la pellicule pour ouvrir l'adaptateur du flacon



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

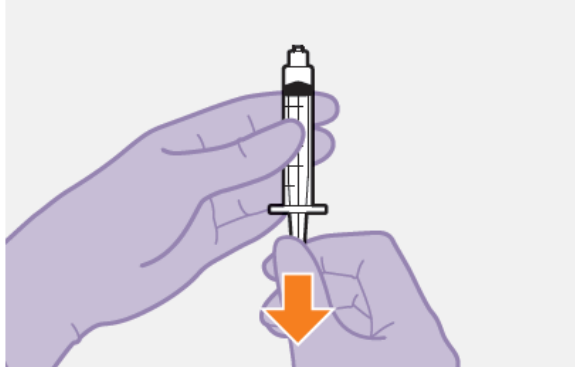
**Remarque :** Maintenez l'adaptateur en place dans son emballage pour l'étape suivante.

#### 6. Fixez l'adaptateur du flacon



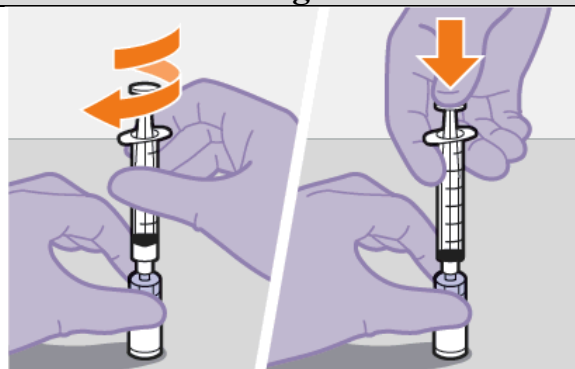
- Appuyez sur le flacon avec l'adaptateur pour flacon de manière verticale et vers le bas en utilisant l'emballage, comme illustré. L'adaptateur pour flacon devrait s'enclencher solidement.
- Lorsque vous êtes prêt, retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon, comme illustré.

## 7. Préparez la seringue



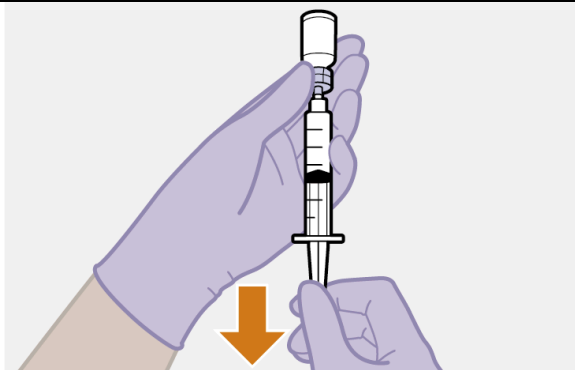
- Retirez la seringue de son emballage.
- Aspirez 1 mL d'air dans la seringue. Cela facilitera ultérieurement l'aspiration du liquide.

## 8. Fixez la seringue



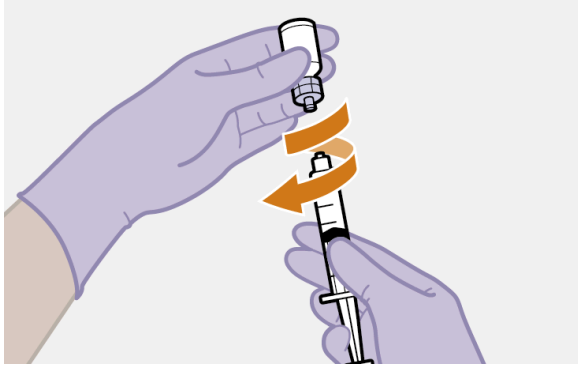
- Tenez fermement l'adaptateur pour flacon et le flacon, comme illustré.
- Vissez fermement la seringue sur l'adaptateur pour flacon.
- Appuyez sur le piston jusqu'au bout afin de pousser l'air dans le flacon.

## 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.

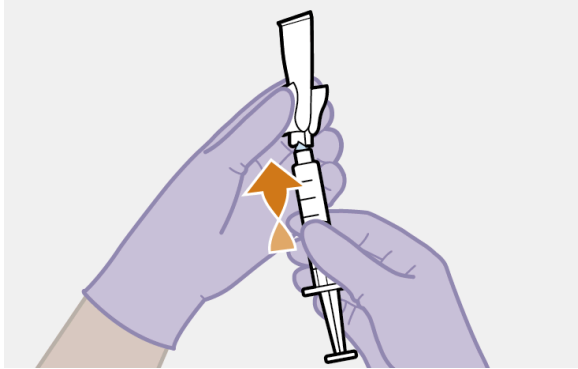
## 10. Dévissez la seringue



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

**Remarque :** Maintenez la seringue en position verticale pour éviter les fuites. Vérifiez l'aspect de la suspension : elle doit être homogène et d'un blanc laiteux.

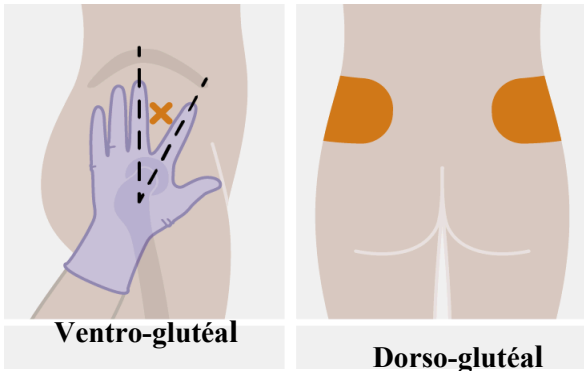
## 11. Fixez l'aiguille



- Ouvrir à moitié l'emballage de l'aiguille de manière à exposer la base de l'aiguille.
- En maintenant la seringue en position verticale, vissez fermement la seringue sur l'aiguille.
- Retirez l'aiguille de son emballage.

## Injection

### 12. Préparez le site d'injection



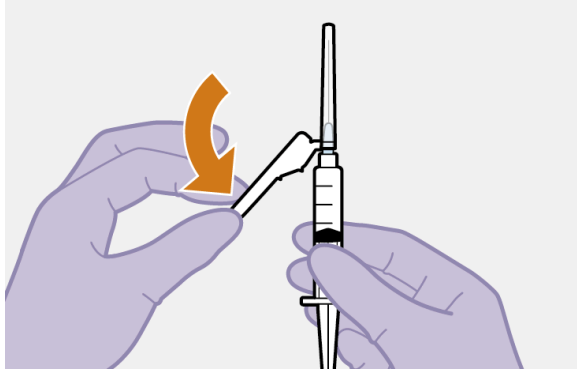
Les injections doivent être administrées dans le muscle fessier. Pour l'injection sélectionnez une des zones suivantes :

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

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

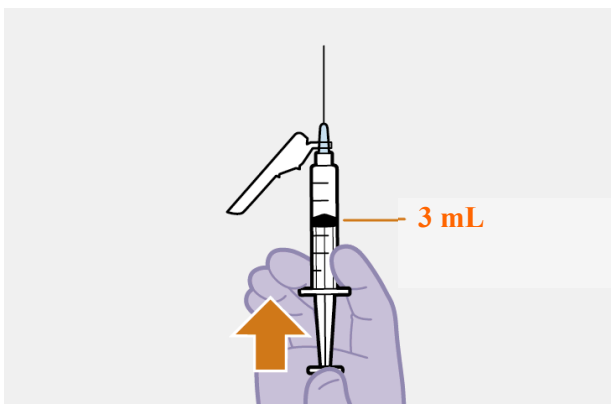
**Ne pas** injecter par voie intraveineuse.

### 13. Retirez le capuchon



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

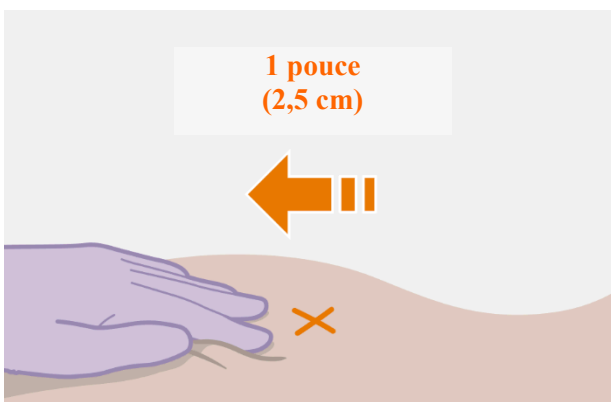
### 14. Retirez l'excédent de liquide



- 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 la peau sécher à l'air libre avant de continuer.

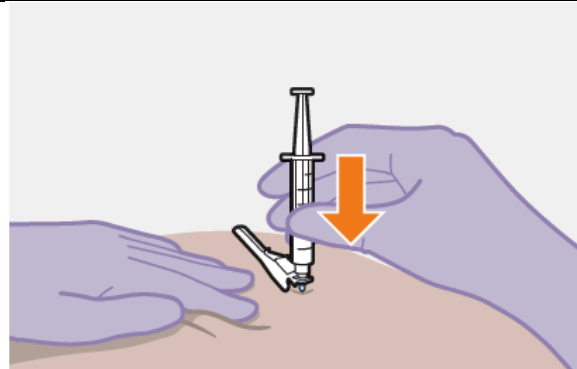
### 15. Étirez la peau



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

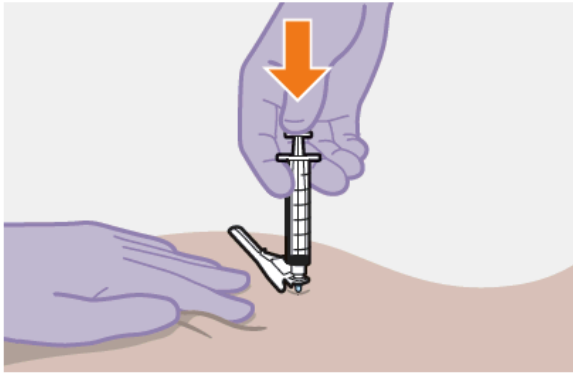
- Tirez fermement la peau recouvrant le site d'injection, en la déplaçant d'environ un pouce (2,5 cm).
- Maintenez-la dans cette position pour l'injection.

### 16. Enfoncez l'aiguille



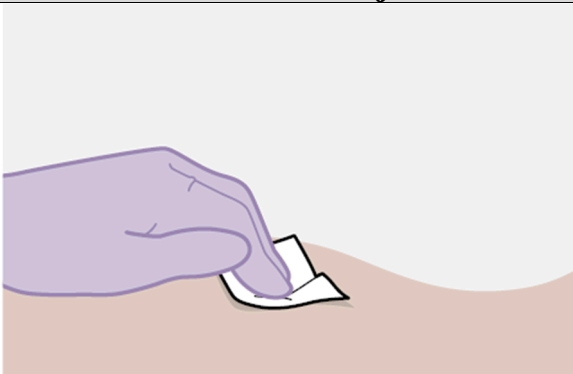
- Enfoncez l'aiguille sur toute sa longueur, ou à une profondeur suffisante pour atteindre le muscle.

## 17. Injectez la dose



- Toujours en maintenant 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.

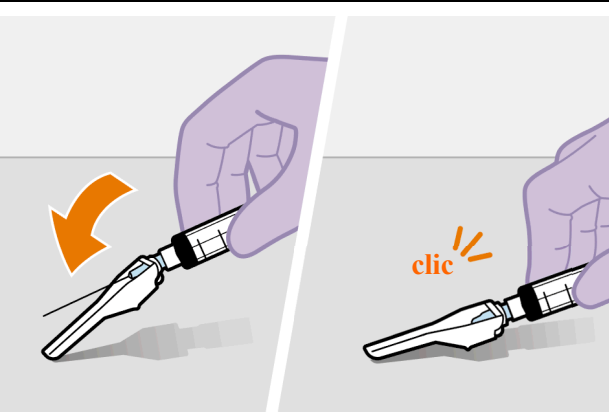
## 18. Évaluez le site d’injection



- 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.

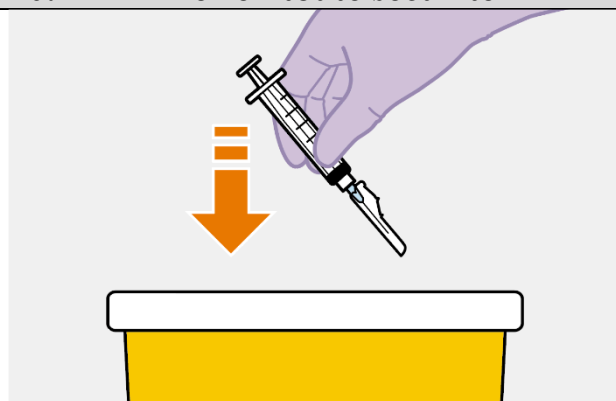
## 19. Sécurisez l’aiguille



- 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 de flacon usagés conformément à la réglementation locale relative à la santé et à la sécurité.

### Répétez pour le 2<sup>ème</sup> médicament



Si vous n'avez pas encore injecté les deux médicaments, utilisez les étapes de préparation et d'injection pour le cabotégravir pour lequel il existe des instructions d'utilisation spécifiques.

## Questions et réponses

### 1. Combien de temps le médicament peut-il être laissé hors du réfrigérateur ?

Il est préférable d'injecter le médicament dès qu'il atteint la température ambiante. Cependant, le flacon peut rester dans la boîte à température ambiante (température maximale de 25 °C) pendant un maximum de 6 heures, ne pas le remettre au réfrigérateur. S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures, le flacon doit être jeté.

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

Il est préférable d'injecter le médicament (à température ambiante) dès que possible après l'avoir prélevé dans la seringue. Cependant, le médicament peut être conservé dans la seringue pendant un maximum de 2 heures avant l'injection.

Au-delà de 2 heures, le médicament, la seringue, et l'aiguille doivent être jetés.

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

L'injection d'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.

### 4. L'ordre dans lequel je donne les médicaments est-il important ?

Non, l'ordre est sans importance.

### 5. Est-il possible en toute sécurité de réchauffer le flacon pour atteindre la température ambiante plus rapidement ?

Il est préférable de laisser le flacon atteindre naturellement la température ambiante. Cependant, vous pouvez utiliser la chaleur de vos mains pour accélérer la durée du réchauffement, mais veillez à ce que le flacon ne dépasse pas 25 °C.

N'utilisez aucune autre méthode de réchauffement.

**6. Pourquoi l'administration ventro-glutéale est-elle recommandée ?**

L'administration ventro-glutéale (dans le muscle fessier moyen) est recommandée, car cette zone est située loin des principaux nerfs et des vaisseaux sanguins. Une administration dorso-glutéale (dans le muscle grand fessier) est acceptable, si elle est privilégiée par le professionnel de santé. L'injection ne doit être administrée dans aucun autre site.