

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apretude 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 600 mg di cabotegravir in 3 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Sospensione da bianco a rosa chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Apretude è indicato in associazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione (*pre-exposure prophylaxis*-PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e adolescenti di peso corporeo di almeno 35 kg, ad alto rischio (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Apretude deve essere prescritto da un medico con esperienza nella gestione della PrEP dell'HIV.

Ogni iniezione deve essere somministrata da un operatore sanitario.

Le persone devono essere sottoposte al test per l'HIV-1, prima di iniziare cabotegravir e a ogni successiva iniezione di cabotegravir (vedere paragrafo 4.3). Un test combinato antigene/anticorpo e un test HIV-RNA devono risultare entrambi negativi. Si consiglia ai medici di eseguire entrambi i test, anche se il risultato del test HIV-RNA sarà disponibile dopo l'iniezione di cabotegravir. Se la strategia combinata che includa entrambi i test non è disponibile, fare riferimento alle linee guida locali per i test per l'HIV.

Prima di iniziare Apretude, le persone devono essere accuratamente selezionate per accettare lo schema di dosaggio richiesto e devono essere informate sull'importanza di rispettare le visite per le somministrazioni programmate al fine di contribuire a ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV-1.

L'operatore sanitario e il soggetto possono decidere di utilizzare cabotegravir compresse per la fase di induzione orale prima dell'inizio dell'iniezione di Apretude, al fine di valutarne la tollerabilità, o possono procedere direttamente con le iniezioni di Apretude (vedere Tabella 1 e Tabella 2 per le raccomandazioni sul dosaggio).

Posologia

Fase di induzione orale

Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Apretude compresse per la fase di induzione orale.

Iniezione

Iniezioni iniziali

La dose iniziale raccomandata è una singola iniezione intramuscolare da 600 mg. Se è stata effettuata la fase di induzione orale, la prima iniezione deve essere programmata per l'ultimo giorno dell'induzione orale o entro i 3 giorni successivi.

Dopo un mese, deve essere somministrata una seconda iniezione intramuscolare da 600 mg. La seconda iniezione iniziale da 600 mg può essere somministrata fino a 7 giorni prima o dopo la data di somministrazione programmata.

Iniezioni di mantenimento (a distanza di 2 mesi)

Dopo la seconda iniezione iniziale, l'iniezione di mantenimento raccomandata negli adulti è pari ad una singola iniezione intramuscolare da 600 mg, somministrata ogni 2 mesi. Le iniezioni possono essere somistrate fino a 7 giorni prima o dopo la data dell'iniezione programmata.

Tabella 1 Schema di dosaggio intramuscolare raccomandato

	Iniezioni iniziali (a distanza di un mese)	Iniezioni di mantenimento (a distanza di due mesi)
Medicinale	Direttamente all'iniezione (senza fase di induzione): mesi 1 e 2 <u>oppure</u> Dopo la fase di induzione orale: mesi 2 e 3	Due mesi dopo l'ultima iniezione iniziale e successivamente ogni 2 mesi
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Dosi dimenticate

Le persone che saltano una visita programmata per l'iniezione devono essere rivalutate per garantire che la ripresa della PrEP rimanga appropriata.

Se non è possibile evitare un ritardo superiore a 7 giorni dalla data di iniezione programmata, si tratta di una dose dimenticata, pertanto, cabotegravir 30 mg compresse può essere utilizzato una volta al giorno, per una durata fino a due mesi, in sostituzione di una visita di somministrazione programmata. La prima dose di cabotegravir orale (o di una PrEP orale alternativa) deve essere assunta circa due mesi (+/- 7 giorni) dopo l'ultima iniezione di cabotegravir. Per una durata della PrEP orale superiore a due mesi, si raccomanda un regime di PrEP alternativo a cabotegravir orale.

La somministrazione per via iniettiva deve essere ripresa il giorno in cui si completa la somministrazione di cabotegravir per via orale o entro i 3 giorni successivi, come raccomandato nella Tabella 2.

Tabella 2 Raccomandazioni di dosaggio dell'iniezione dopo le mancate iniezioni o dopo cabotegravir per via orale (PrEP) in sostituzione di un'iniezione

Dosi mancate	
Tempo dall'ultima iniezione	Raccomandazione
Se la seconda iniezione viene saltata e il tempo trascorso dalla prima iniezione è:	
≤ 2 mesi	Somministrare un'iniezione da 600 mg il prima possibile e continuare con lo schema di dosaggio dell'iniezione ogni 2 mesi.
> 2 mesi	Risomministrare un'iniezione iniziale da 600 mg, seguita da una seconda iniezione iniziale da 600 mg un mese dopo. Seguire poi lo schema di dosaggio dell'iniezione ogni due mesi.
Se la terza o la successiva iniezione viene saltata e il tempo trascorso dalla precedente iniezione è:	
≤ 3 mesi	Somministrare un'iniezione da 600 mg il prima possibile e continuare con lo schema di dosaggio dell'iniezione ogni 2 mesi.
> 3 mesi	Risomministrare un'iniezione iniziale da 600 mg, seguita da una seconda iniezione iniziale da 600 mg un mese dopo. Seguire poi lo schema di dosaggio dell'iniezione ogni due mesi.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani. Sono disponibili dati limitati sull'uso di cabotegravir nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B). Cabotegravir non è stato studiato nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C, [vedere paragrafo 5.2]). Se somministrato a un soggetto con compromissione epatica severa, cabotegravir deve essere usato con cautela.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 60 a < 90 mL/min), moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a < 60 mL/min) o severa (clearance della creatinina da ≥ 15 a < 30 mL/min e non in dialisi [vedere paragrafo 5.2]). Cabotegravir non è stato studiato nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale in terapia renale sostitutiva. Poiché cabotegravir è legato alle proteine per più del 99%, non si prevede che la dialisi alteri l'esposizione a cabotegravir. Se somministrato a un soggetto in terapia renale sostitutiva, cabotegravir deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cabotegravir nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso intramuscolare. Le iniezioni devono essere somministrate in sede ventrogluteale (raccomandata in quanto situata lontano da nervi e vasi sanguigni importanti) o dorsogluteale.

Si deve prestare attenzione per evitare l'iniezione accidentale in un vaso sanguigno.

Una volta prelevata la sospensione nella siringa, l'iniezione deve essere somministrata il prima possibile, ma può rimanere nella siringa fino a 2 ore. Se il medicinale rimane nella siringa per più di 2 ore, la siringa riempita e l'ago devono essere scartati.

Quando si somministra l'iniezione di Apretude, gli operatori sanitari devono prendere in considerazione l'indice di massa corporea (*Body Mass Index* - BMI) del soggetto per assicurarsi che la lunghezza dell'ago sia sufficiente a raggiungere il muscolo del gluteo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con stato HIV-1 positivo o sconosciuto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Uso concomitante con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina o fenobarbital (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Strategia generale di prevenzione dell'infezione da HIV-1

Apretude può non essere sempre efficace nella prevenzione dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 5.1). Concentrazioni di cabotegravir associate a un'attività antivirale significativa (> 4 volte la concentrazione inibitoria aggiustata per le proteine, PA-IC90, vedere paragrafo 5.2) vengono raggiunte e mantenute entro alcune ore dall'inizio dell'induzione orale ed entro 7 giorni dalla prima iniezione (senza induzione orale). Non si conosce il tempo esatto che intercorre dall'inizio della somministrazione di Apretude per la PrEP dell'HIV-1 alla massima protezione contro l'infezione da HIV-1.

Apretude deve essere usato per la PrEP come parte di una strategia generale di prevenzione dell'infezione da HIV-1 che includa l'uso di altre misure preventive dell'HIV-1 (ad es. conoscenza dello stato dell'HIV-1, analisi regolare di altre infezioni sessualmente trasmesse, uso del profilattico).

Apretude deve essere usato solo per ridurre il rischio di contrarre l'HIV-1 nei soggetti nei quali è stata confermata la negatività all'HIV (vedere paragrafo 4.3). Nei soggetti deve essere riconfermata la negatività all'HIV ad ogni successiva iniezione di Apretude. Un test combinato antigene/anticorpo e un test HIV-RNA devono risultare entrambi negativi. Si consiglia ai medici di eseguire entrambi i test, anche se il risultato del test HIV-RNA sarà disponibile dopo l'iniezione di cabotegravir. Se durante l'assunzione di Apretude una strategia combinata che includa entrambi i test non è disponibile, fare riferimento alle linee guida locali per i test per l'HIV.

Se sono presenti sintomi clinici coerenti con un'infezione virale acuta e si sospetta un'esposizione recente (< 1 mese) all'HIV-1, è necessario riconfermare lo status dell'HIV-1.

Rischio potenziale di resistenza

Esiste un rischio potenziale di sviluppare resistenza a cabotegravir se un individuo contrae l'HIV-1 prima o durante l'assunzione di Apretude, o dopo l'interruzione di Apretude (vedere Proprietà inerenti la lunga durata d'azione di Apretude iniettabile). Per ridurre al minimo questo rischio, è essenziale confermare lo stato di negatività all'HIV-1 a ogni successiva iniezione di Apretude. Un test combinato antigene/anticorpo e un test HIV-RNA devono risultare entrambi negativi. Si consiglia ai medici di eseguire entrambi i test, anche se il risultato del test HIV-RNA sarà disponibile dopo l'iniezione di cabotegravir. Se la strategia combinata che includa entrambi i test non è disponibile, fare riferimento alle linee guida locali per i test per l'HIV. Le persone a cui viene diagnosticato l'HIV-1 devono iniziare immediatamente la terapia antiretrovirale (ART).

Apretude da solo non costituisce un regime completo per il trattamento dell'HIV-1 e in alcune persone con infezione da HIV-1 non rilevata che stavano assumendo solo Apretude sono emerse mutazioni che conferiscono resistenza all'HIV-1.

Importanza dell'aderenza al trattamento

Le persone devono essere periodicamente informate di attenersi rigorosamente allo schema di dosaggio della fase di induzione orale e iniettiva raccomandato, al fine di ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV-1 e il potenziale sviluppo di resistenza.

Proprietà inerenti la lunga durata d'azione di Apretude iniettabile

Le concentrazioni residue di cabotegravir possono rimanere nella circolazione sistemica dei soggetti per periodi prolungati (fino a 12 mesi o più), pertanto, si devono tenere in considerazione le caratteristiche di rilascio prolungato di Apretude iniettabile qualora il medicinale venga sospeso e vengono assunte forme alternative di PrEP non a lunga durata d'azione, finché permane il rischio di acquisire l'infezione da HIV nei mesi successivi all'interruzione di Apretude (vedere paragrafo 5.2).

Gli operatori sanitari devono discutere il rapporto beneficio/rischio dell'impiego di Apretude nei soggetti potenzialmente fertili o durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Le reazioni avverse cutanee severe, sindrome di Steven Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere pericolose per la vita o ad esito fatale, sono state segnalate molto raramente in associazione alla somministrazione di cabotegravir.

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e devono essere attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, cabotegravir deve essere interrotto immediatamente e deve essere presa in considerazione una forma alternativa di PrEP (come appropriato). Se il paziente con l'uso di cabotegravir ha sviluppato una grave reazione come SJS o TEN, il trattamento con cabotegravir non deve essere mai più ripreso.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate in associazione con inibitori dell'integrasi incluso cabotegravir. Queste reazioni erano caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzioni d'organo, incluso danno epatico. Apretude e altri medicinali sospetti devono essere sospesi immediatamente, qualora si sviluppino segni o sintomi di ipersensibilità (che comprendono, a titolo esemplificativo, eruzione cutanea severa o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, stanchezza, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia o angioedema). Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese le aminotransferasi epatiche, e deve essere intrapresa una terapia appropriata (vedere paragrafi 4.2 Proprietà inerenti la lunga durata d'azione di Apretude iniettabile e 4.8).

Epatotossicità

Epatotossicità è stata segnalata in un numero limitato di pazienti trattati con cabotegravir con o senza malattia epatica preesistente nota (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di una terapia di induzione orale con cabotegravir è stata utilizzata negli studi clinici per aiutare a identificare i soggetti che possono essere a rischio di epatotossicità.

Si raccomanda il monitoraggio clinico e dei parametri biochimici e Apretude deve essere interrotto se l'epatotossicità è confermata e i soggetti devono essere gestiti come indicato clinicamente (vedere Proprietà inerenti la lunga durata d'azione di Apretude iniettabile).

Adolescenti

Con cabotegravir sono stati segnalati ideazione suicida e tentativo di suicidio, in particolare nei soggetti con anamnesi di malattia psichiatrica preesistente (vedere paragrafo 4.8). Sebbene gli studi clinici non abbiano evidenziato un aumento dell'incidenza di malattie psichiatriche negli adolescenti rispetto ai soggetti adulti, data la vulnerabilità della popolazione adolescenziale, gli adolescenti devono essere seguiti prima della prescrizione e periodicamente durante la somministrazione di Apretude, e gestiti secondo le indicazioni cliniche.

Interazioni con altri medicinali

Occorre prestare attenzione nel prescrivere Apretude iniettabile con medicinali che possono ridurne l'esposizione (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di cabotegravir

Cabotegravir è metabolizzato principalmente dall'enzima uridina difosfato glucuronosil transferasi (UGT) 1A1 e in misura minore da UGT1A9. Si prevede che i medicinali che sono potenti induttori di UGT1A1 o UGT1A9 riducano le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, con conseguente mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 3 di seguito). Nei lenti metabolizzatori di UGT1A1, che esprimono una inibizione clinica massima di UGT1A1, l'AUC, la C_{max} e la C_{tau} medie di cabotegravir orale sono aumentate fino a 1,5 volte. Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio per Apretude in presenza di inibitori di UGT1A1.

Cabotegravir è un substrato della glicoproteina-P (P-gp) e della *breast cancer resistance protein* (BCRP), tuttavia, a causa della sua elevata permeabilità, non è prevista alcuna alterazione nell'assorbimento quando co-somministrato con inibitori di P-gp o BCRP.

Effetto di cabotegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In vivo, cabotegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4.

In vitro cabotegravir ha inibito i trasportatori degli anioni organici (OAT)1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) e OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Pertanto, si consiglia cautela nella co-somministrazione con medicinali substrati di OAT1/3 con basso indice terapeutico (ad esempio metotrexato).

Sulla base del profilo di interazione farmacologica *in vitro* e clinico, non ci si aspetta che cabotegravir alteri le concentrazioni di altri farmaci antiretrovirali, compresi gli inibitori della proteasi, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori dell'integrasi, gli inibitori dell'entrata e ibalizumab.

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica con cabotegravir iniettabile. I dati di interazione farmacologica forniti nella Tabella 3 sono stati ottenuti da studi con cabotegravir orale (aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “ C_{max} ”, concentrazione alla fine dell'intervallo di dose come “ C_{τ} ”).

Tabella 3 Interazioni farmacologiche

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<i>Medicinali antivirali contro l'HIV-1</i>		
Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. Nessun aggiustamento della dose di Apretude è necessario quando si iniziano le iniezioni dopo l'uso di etravirina.
Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir o viceversa. Nessun aggiustamento della dose di Apretude o rilpivirina è necessario quando co-somministrati.
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Induttori metabolici possono ridurre in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antimicobatterici</i>		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina ha significativamente diminuito la concentrazione plasmatica di cabotegravir, che probabilmente comporta una perdita di effetto terapeutico. Non sono state stabilite raccomandazioni sul dosaggio per la co-somministrazione di Apretude con rifampicina e la co-somministrazione di Apretude con rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir. La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Quando rifabutina viene iniziata prima o in concomitanza con la prima iniezione iniziale di cabotegravir, lo schema di dosaggio raccomandato per cabotegravir è un'iniezione da 600 mg seguita, 2 settimane dopo, da una seconda iniezione iniziale da 600 mg e, successivamente, da un'iniezione mensile durante la somministrazione di rifabutina. Quando rifabutina viene iniziata al momento della seconda iniezione iniziale o successivamente, lo schema di dosaggio raccomandato è di 600 mg, mensili, durante la somministrazione di rifabutina. Dopo l'interruzione di rifabutina, lo schema di dosaggio raccomandato per cabotegravir è di 600 mg ogni 2 mesi.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Cabotegravir non ha modificato significativamente le concentrazioni plasmatiche di etinil estradiolo e levonorgestrel in misura clinicamente rilevante. Nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali è necessario quando co-somministrati con Apretude.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate sulle caratteristiche del rilascio prolungato di cabotegravir iniettabile. Se una donna pianifica una gravidanza, devono essere discussi i benefici e i rischi di iniziare/continuare la PrEP con Apretude (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di cabotegravir in donne in gravidanza sono limitati. L'effetto di cabotegravir sulla gravidanza è sconosciuto.

Cabotegravir non è risultato teratogeno quando studiato in femmine gravide di ratto e coniglio, ma esposizioni superiori alla dose terapeutica hanno mostrato tossicità riproduttiva negli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza per la gravidanza umana non è nota.

Apretude iniettabile non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Cabotegravir è stato rilevato nella circolazione sistemica fino a 12 mesi o più dopo un'iniezione, pertanto, è necessario prendere in considerazione la potenziale esposizione del feto durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Sulla base dei dati negli animali, si prevede che cabotegravir venga escreto nel latte umano, anche se ciò non è stato confermato negli esseri umani. Cabotegravir può essere presente nel latte umano fino a 12 mesi o più dopo l'ultima iniezione di Apretude.

Si raccomanda alle donne di allattare al seno solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il bambino.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di cabotegravir sulla fertilità umana maschile o femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti di cabotegravir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I soggetti devono essere informati che sono stati osservati capogiri, sonnolenza e stanchezza durante il trattamento con Apretude iniettabile. Lo stato clinico del soggetto e il profilo delle reazioni avverse di Apretude iniettabile devono essere tenuti in considerazione quando si valuta la capacità del soggetto di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente nello studio HPTN 083 sono state: reazioni nel sito di iniezione (82%), cefalea (17%) e diarrea (14%).

Le reazioni avverse più frequentemente riportate nello studio HPTN 084 sono state: reazioni nel sito di iniezione (38%), cefalea (23%) e aumento delle transaminasi (19%).

In associazione alla somministrazione di cabotegravir sono state riportate le SCAR SJS e TEN (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse per cabotegravir sono state identificate dagli studi clinici di Fase III, HPTN 083 e HPTN 084 e dai dati post-marketing. Nello studio HPTN 083, la durata mediana dello studio in cieco è stata di 65 settimane e 2 giorni (da 1 giorno a 156 settimane e 1 giorno), con un'esposizione totale a cabotegravir di 3270 anni-persona. Nello studio HPTN 084, la durata mediana dello studio in cieco è stata di 64 settimane e 1 giorno (da 1 giorno a 153 settimane e 1 giorno), con un'esposizione totale a cabotegravir di 1920 anni-persona.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate a cabotegravir negli adulti e negli adolescenti sono elencate nella Tabella 4 della classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Tabella 4 Sintesi in forma tabellare delle reazioni avverse¹

Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class - SOC) secondo MedDRA	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità*
Disturbi psichiatrici	Comune	Sogni anormali Insonnia Depressione Ansia
	Non comune	Tentato suicidio; idea suicida (in particolare nei soggetti con anamnesi pre-esistente di malattie psichiatriche)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri
	Non comune	Sonnolenza Reazioni vasovagali (in risposta alle iniezioni)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Comune	Nausea Dolore addominale ² Flatulenza Vomito
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatotossicità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea ³
	Non comune	Orticaria* Angioedema*
	Molto raro	Sindrome di Stevens-Johnson*, necrolisi epidermica tossica*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia ⁵ Reazioni nel sito di iniezione ⁴ (dolore ⁶ e fastidio, noduli e indurimento)
	Comune	Reazioni nel sito di iniezione ⁴ (tumefazione, lividura, eritema, calore, prurito, anestesia) Stanchezza Malessere
	Non comune	Reazioni nel sito di iniezione ⁴ (ematoma, alterazione del colore, ascesso)
Esami diagnostici	Molto comune	Transaminasi aumentate
	Non comune	Peso aumentato Bilirubina ematica aumentata

¹ La frequenza delle reazioni avverse identificate si basa su tutti i casi segnalati di reazioni avverse e non si limita a quelli considerati dall'investigatore come almeno possibilmente correlati.

² Il dolore addominale include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: dolore addominale superiore e dolore addominale.

³ Eruzione cutanea include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa.

⁴ Reazioni nel sito di iniezione elencate nella tabella sono state osservate in 2 soggetti o più.

⁵ Piressia include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: piressia, sensazione di caldo. La maggior parte delle reazioni avverse di piressia sono stati segnalati entro una settimana dalle iniezioni.

⁶ Raramente può causare alterazione temporanea dell'andatura.

*Fare riferimento al paragrafo 4.4.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni locali nel sito di iniezione (injection site reactions - ISR)

Nello studio HPTN 083 il 2% dei partecipanti ha interrotto cabotegravir a causa di ISR. Su 20286 iniezioni, sono state segnalate 8900 ISR. Un totale di 2117 partecipanti ha ricevuto almeno un'iniezione. Dei 1740 (82%) partecipanti che hanno sperimentato almeno una ISR, la gravità massima di ISR riportata è stata lieve (Grado 1, 34% dei partecipanti), moderata (Grado 2, 46% dei partecipanti) o severa (Grado 3, 3% dei partecipanti). La durata mediana delle reazioni avverse ISR complessive è stata di 4 giorni. La percentuale dei partecipanti che hanno riferito ISR a ogni visita e la gravità delle ISR sono diminuite nel tempo.

Nello studio HPTN 084, nessun partecipante ha interrotto cabotegravir a causa di ISR. Su 13068 iniezioni, sono state segnalate 1171 ISR. Un totale di 1519 partecipanti ha ricevuto almeno un'iniezione. Dei 578 (38%) partecipanti che hanno manifestato almeno una ISR, la gravità massima di ISR riportata è stata lieve (Grado 1, 25% dei partecipanti), moderata (Grado 2, 13% dei partecipanti) o severa (Grado 3, < 1% dei partecipanti). La durata mediana delle reazioni avverse ISR complessive è stata di 8 giorni. La percentuale di partecipanti che hanno riportato ISR a ogni visita e la gravità delle ISR sono generalmente diminuite nel tempo.

Aumento del peso

Ai *timepoints* della settimana 41 e della settimana 97 nello studio HPTN 083, i partecipanti che hanno ricevuto cabotegravir hanno avuto un aumento di peso mediano di 1,2 kg (Interquartile Range [IQR] -1,0, 3,5; n=1623) e di 2,1 kg (IQR; -0,9, 5, 9 n=601) rispetto al basale, rispettivamente; quelli del gruppo tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) hanno avuto un aumento di peso mediano di 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) e 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0 n=598)) rispetto al basale, rispettivamente.

Ai *timepoints* della settimana 41 e della settimana 97 nello studio HPTN 084, i partecipanti che hanno ricevuto cabotegravir hanno avuto un aumento di peso mediano di 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1151) e di 4,0 kg (IQR; 0,0, 8, 0, n=216) rispetto al basale, rispettivamente; quelli del gruppo tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) hanno avuto un aumento di peso mediano di 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) e 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218) rispetto al basale, rispettivamente.

Variazioni dei parametri chimici di laboratorio

In entrambi gli studi HPTN 083 e HPTN 084, è stata osservata una percentuale simile di partecipanti nei gruppi cabotegravir e TDF/FTC con livelli elevati di transaminasi epatiche (ALT/AST) e gli aumenti massimi post basale sono stati per lo più di Grado 1 e 2. Nello studio HPTN 083 il numero di partecipanti nei gruppi cabotegravir vs TDF/FTC che hanno registrato livelli massimi di ALT di Grado 3 o 4 dopo il basale è stato rispettivamente 40 (2%) vs 44 (2%) e i livelli di AST di Grado 3 o 4 sono stati 68 (3%) vs 79 (3%), rispettivamente. Nello studio HPTN 084, il numero di partecipanti nei gruppi cabotegravir vs TDF/FTC che hanno registrato livelli massimi di ALT di Grado 3 o 4 dopo il basale è stato rispettivamente 12 (< 1%) vs 18 (1%) e i livelli di AST di Grado 3 o 4 sono stati 15 (< 1%) vs 14 (< 1%) rispettivamente.

Alcuni partecipanti sia nel gruppo cabotegravir che nel gruppo TDF/FTC hanno avuto reazioni avverse come aumento di AST o ALT che hanno comportato l'interruzione dello studio. Nello studio HPTN 083 il numero di partecipanti nei gruppi cabotegravir vs TDF/FTC che hanno interrotto a causa dell'aumento delle ALT è stato: 29 (1%) vs 31 (1%) e a causa dell'aumento delle AST è stato 7 (< 1%) vs 8 (< 1%), rispettivamente. Nello studio HPTN 084, il numero di partecipanti nei gruppi cabotegravir vs TDF/FTC che hanno interrotto a causa dell'aumento delle ALT è stato di 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) e non ci sono state interruzioni a causa dell'aumento delle AST.

Adolescenti

Sulla base dei dati di due studi clinici multicentrici in aperto (HPTN 083-01 e HPTN 084-01) su 64 adolescenti (di peso corporeo ≥ 35 kg all'arruolamento), a rischio, senza infezione da HIV trattati con

cabotegravir, non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza negli adolescenti rispetto al profilo di sicurezza stabilito negli adulti trattati con cabotegravir per la PrEP per l'HIV-1, negli studi HPTN 083 e HPTN 084.

Sulla base dei dati dell'analisi dalla Settimana 16 dello studio MOCHA negli adolescenti con infezione da HIV (di almeno 12 anni di età e di peso pari o superiore a 35 kg) trattati con terapia antiretrovirale combinata di *background*, non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza negli adolescenti con l'aggiunta di cabotegravir orale seguito da cabotegravir iniettabile (n=29) rispetto al profilo di sicurezza stabilito con cabotegravir negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di Apretude. In caso di sovradosaggio, il soggetto deve essere trattato, se necessario, con terapie di supporto con un appropriato monitoraggio.

È noto che cabotegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, quindi, è improbabile che la dialisi sia utile ad eliminare il medicinale dall'organismo. La gestione del sovradosaggio di Apretude iniettabile deve prendere in considerazione l'esposizione prolungata al medicinale in seguito a un'iniezione (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitore dell'integrasi, codice ATC: J05AJ04

Meccanismo d'azione

Cabotegravir inibisce l'integrasi dell'HIV legandosi al sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di trasferimento del filamento (*strand transfer*) dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale, essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale in coltura cellulare

Cabotegravir ha mostrato un'attività antivirale verso ceppi *wild-type* HIV-1 di laboratorio ad una concentrazione media di cabotegravir 0,22 nM, valori necessari a ridurre la replicazione virale del 50% (EC₅₀) nelle cellule della frazione mononucleata del sangue periferico (PBMC), di 0,74 nM nelle cellule 293T e di 0,57 nM nelle cellule MT-4. Cabotegravir ha mostrato attività antivirale in coltura cellulare verso un gruppo di 24 isolati clinici di HIV-1 (tre per ogni isolato del gruppo M nei sottotipi, A, B, C, D, E, F, e G, e 3 del gruppo O) con valori di EC₅₀ che variavano da 0,02 nM a 1,06 nM, per HIV-1. I valori di EC₅₀ di cabotegravir contro tre isolati clinici di HIV-2 variavano da 0,10 nM a 0,14 nM.

Attività antivirale in associazione con altri medicinali

Nessun medicinale con attività anti-HIV intrinseca è risultato antagonista all'attività antiretrovirale di cabotegravir (le analisi *in vitro* sono state condotte in associazione con rilpivirina, lamivudina, tenofovir ed emtricitabina).

Resistenza in vitro

Attività verso il ceppo *wild-type* HIV-1 e verso ceppi resistenti: nel corso di passaggi seriali fino a 112 giorni con ceppo HIV-1 IIB, non sono stati osservati virus che abbiano prodotto un aumento dell'EC₅₀ di cabotegravir > di 10 volte. Nel corso di passaggio seriale con HIV-1 *wild-type* (con polimorfismo T124A), in presenza di cabotegravir, sono emerse le seguenti mutazioni nell'integrasi: Q146L (intervallo del *fold-change* 1,3-4,6), S153Y (intervallo del *fold-change* 2,8-8,4) e I162M (*fold-change* 2,8). Come sopra riportato, l'identificazione della T124A è da considerarsi la selezione di una variante minoritaria preesistente che non comporta diversa suscettibilità a cabotegravir. Non sono state selezionate sostituzioni amminoacidiche nella regione dell'integrasi durante passaggio seriale con ceppo *wild-type* HIV-1 NL-432, in presenza di cabotegravir 6,4 nM, fino a 56 giorni.

In presenza di mutanti con sostituzioni multiple, è stato osservato un *fold-change* più elevato in mutanti contenenti la Q148K o Q148R. La E138K/Q148H ha comportato una diminuzione di 0,92 volte della sensibilità a cabotegravir, ma la E138K/Q148R ha comportato una diminuzione della sensibilità di 12 volte e la E138K/Q148K ha comportato una diminuzione di 81 volte della sensibilità a cabotegravir. Le G140C/Q148R e G140S/Q148R hanno determinato rispettivamente una diminuzione di 22 e 12 volte della sensibilità a cabotegravir. Mentre la N155H non ha alterato la sensibilità a cabotegravir, la N155H/Q148R ha comportato una diminuzione di 61 volte della sensibilità a cabotegravir. Altre mutazioni multiple che hanno comportato una variazione del *fold-change* tra 5 e 10 sono: T66K/L74M (*fold-change* 6,3), G140S/Q148K (*fold-change* 5,6), G140S/Q148H (*fold-change* 6,1) e E92Q/N155H (*fold-change* 5,3).

Resistenza in vivo

HPTN 083

Nell'analisi primaria dello studio HPTN 083, si sono verificate 13 infezioni incidenti nel braccio cabotegravir e 39 infezioni incidenti nel braccio tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC). Nel braccio cabotegravir, si sono verificate 5 infezioni incidenti durante le iniezioni di cabotegravir per la PrEP, di cui 4 partecipanti hanno ricevuto iniezioni puntuali e 1 partecipante ha avuto un'iniezione fuori dalla schedula. Cinque infezioni incidenti si sono verificate ≥ 6 mesi dopo l'ultima dose di cabotegravir per la PrEP. Tre infezioni incidenti si sono verificate durante il periodo di induzione orale.

La genotipizzazione e la fenotipizzazione dell'HIV sono state tentate alla prima visita quando la carica virale dell'HIV era > 500 copie/mL. Delle 13 infezioni incidenti nel braccio cabotegravir, 4 partecipanti presentavano mutazioni di resistenza agli inibitori di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI). Nel braccio TDF/FTC, i 4 partecipanti con resistenza agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (di cui 3 con resistenza a più classi) includevano 3 con M184V/I e uno con K65R.

Nessuno dei 5 partecipanti che sono stati infettati dopo un'interruzione prolungata della somministrazione di cabotegravir presentava mutazioni di resistenza agli INSTI. Per uno dei 5 partecipanti, con appena 770 copie/mL di HIV-1 RNA, non è stato possibile determinare né il genotipo né il fenotipo. Non è stato possibile determinare il fenotipo di resistenza all'integrasi per uno degli altri 4 partecipanti. Gli altri 3 partecipanti hanno mantenuto la sensibilità a tutti gli INSTI.

Tre partecipanti si sono infettati durante la fase di induzione orale, prima di ricevere le iniezioni di cabotegravir. Un partecipante con livelli plasmatici di cabotegravir non rilevabili non presentava mutazioni di resistenza agli INSTI ed era sensibile a tutti gli INSTI. Due partecipanti con concentrazioni plasmatiche di cabotegravir rilevabili presentavano mutazioni di resistenza agli INSTI. Il primo partecipante presentava mutazioni di resistenza agli INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R e E157Q. Non è stato possibile determinare il fenotipo dell'integrasi. Il secondo partecipante presentava le mutazioni di resistenza agli INSTI E138A e Q148R. Questo virus era resistente a cabotegravir (*fold-change* 5,92) ma sensibile a dolutegravir (*fold-change* 1,69).

Cinque partecipanti hanno acquisito l'HIV-1, nonostante le regolari iniezioni di cabotegravir per 4 partecipanti e un'iniezione fuori schedula per un partecipante. Due partecipanti avevano cariche virali

troppo basse per essere analizzate. Il terzo partecipante non presentava mutazioni di resistenza agli INSTI alla prima visita per determinare la viremia (settimana 17), ma presentava R263K, 112 e 117 giorni dopo. Sebbene non sia stato possibile determinare il fenotipo 112 giorni dopo, il fenotipo al 117° giorno ha mostrato che questo virus era sensibile sia a cabotegravir (*fold-change* 2,32) che a dolutegravir (*fold-change* 2,29). Il quarto partecipante presentava mutazioni di resistenza agli INSTI G140A e Q148R. Il fenotipo mostrava resistenza a cabotegravir (*fold-change* 13) ma sensibilità a dolutegravir (*fold-change* 2,09). Il quinto partecipante non presentava mutazioni di resistenza agli INSTI.

Oltre alle 13 infezioni incidenti, un altro partecipante è risultato infetto da HIV-1 al momento dell'arruolamento e non presentava mutazioni di resistenza agli INSTI; tuttavia, 60 giorni dopo, sono state rilevate le mutazioni di resistenza agli INSTI E138K e Q148K. Non è stato possibile determinare il fenotipo.

Dopo l'analisi primaria, è stato eseguito un test virologico retrospettivo esteso per caratterizzare meglio la tempistica di insorgenza delle infezioni da HIV. Di conseguenza, una delle 13 infezioni incidenti di un partecipante che ha ricevuto iniezioni puntuali di cabotegravir è stata determinata come infezione prevalente.

HPTN 084

Nell'analisi primaria dello studio HPTN 084, si sono verificate 4 infezioni incidenti nel braccio cabotegravir e 36 infezioni incidenti nel braccio TDF/FTC.

Nel braccio cabotegravir, si sono verificate 2 infezioni incidenti durante la somministrazione delle iniezioni; un partecipante aveva ritardato 3 iniezioni di cabotegravir ed entrambi non avevano aderito alla terapia con cabotegravir orale.

Due infezioni incidenti si sono verificate dopo l'ultima dose di cabotegravir orale; entrambi i partecipanti non avevano aderito alla terapia con cabotegravir orale. Per un partecipante la prima visita che ha determinato la sieropositività è avvenuta circa 11 settimane dopo l'arruolamento, per l'altro partecipante, 57 settimane dopo l'arruolamento.

La genotipizzazione dell'HIV è stata effettuata alla prima visita quando la carica virale dell'HIV era > 500 c/mL (prima visita viremica). I risultati della genotipizzazione dell'HIV erano disponibili per 3 dei 4 partecipanti del braccio cabotegravir. Non sono state rilevate mutazioni importanti di resistenza agli INSTI.

I risultati della genotipizzazione dell'HIV erano disponibili per 33 delle 36 infezioni incidenti nel gruppo TDF/FTC. Un partecipante presentava una mutazione maggiore agli NRTI (M184V); questo partecipante presentava anche una resistenza agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) con la mutazione K103N. Altri nove partecipanti presentavano resistenza agli NNRTI (7 avevano K103N, da sola o con E138A o P225H; 1 aveva K101E da sola; 1 aveva E138K da sola).

Dopo l'analisi primaria, è stato eseguito un test virologico retrospettivo esteso per caratterizzare meglio la tempistica di insorgenza delle infezioni da HIV-1. Il risultato è stato che 1 delle 4 infezioni incidenti nei partecipanti trattati con cabotegravir era un'infezione prevalente.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di cabotegravir per la PrEP è stata valutata in due studi randomizzati (1:1), in doppio cieco, multi-sito, a due bracci, controllati. L'efficacia di cabotegravir è stata confrontata con quella di tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) per via orale una volta al giorno.

I partecipanti randomizzati per ricevere cabotegravir hanno iniziato con una fase di induzione orale al dosaggio di una compressa di cabotegravir da 30 mg e placebo al giorno, per un massimo di 5 settimane, seguito da un'iniezione intramuscolare (IM) di cabotegravir (singola iniezione da 600 mg, ai mesi 1, 2 e successivamente ogni 2 mesi e una compressa di placebo al giorno. I partecipanti randomizzati a

ricevere TDF/FTC hanno iniziato con TDF 300 mg/FTC 200 mg per via orale e placebo per un massimo di 5 settimane, seguiti da TDF 300 mg/FTC 200 mg per via orale al giorno e da un'iniezione di placebo (IM) (3 mL, emulsione lipidica iniettabile al 20% ai mesi 1, 2 e successivamente ogni 2 mesi).

HPTN 083

Nello studio HPTN 083, uno studio di non inferiorità, 4566 uomini cisgender e donne transgender che hanno rapporti sessuali con uomini sono stati randomizzati 1:1 e hanno ricevuto cabotegravir (n=2281) o TDF/FTC (n=2285) come medicinali di studio in cieco fino alla settimana 153.

Al basale, l'età mediana dei partecipanti era di 26 anni, il 12% erano donne transgender, il 72% non erano bianchi, il 67% era di età inferiore ai 30 anni e meno dell'1% aveva più di 60 anni.

L'*endpoint* primario era il tasso di infezioni incidenti da HIV tra i partecipanti randomizzati a cabotegravir orale e cabotegravir iniettabile rispetto a TDF/FTC orale (corretto per l'interruzione anticipata). L'analisi primaria ha dimostrato la superiorità di cabotegravir rispetto a TDF/FTC con un 66% di riduzione del rischio di contrarre un'infezione incidente da HIV, *hazard ratio* (95% CI) 0,34 (0,18, 0,62); ulteriori test hanno evidenziato che una delle infezioni con cabotegravir era prevalente, con una riduzione del 69% del rischio di infezione incidente rispetto a TDF/FTC (vedere Tabella 5).

Tabella 5 *Endpoint* primario di efficacia: confronto dei tassi di infezioni incidenti da HIV durante la fase randomizzata in HPTN 083 (analisi per intenzione al trattamento modificata, mITT, test virologici retrospettivi estesi)

	Cabotegravir (N=2278)	TDF/FTC (N=2281)	Superiorità <i>P</i>- Value
Anni-persona	3211	3193	
Infezioni incidenti da HIV-1 (tasso di incidenza per 100 anni-persona)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,31 (0,16, 0,58)		p=0,0003

¹ Dopo l'analisi primaria, è stato eseguito un test virologico retrospettivo esteso per caratterizzare meglio il tempo di insorgenza delle infezioni da HIV. Di conseguenza, una delle 13 infezioni incidenti su cabotegravir è stata determinata come infezione prevalente. L'*hazard ratio* originale (95% CI) dell'analisi primaria è 0,34 (0,18, 0,62).

I risultati di tutte le analisi di sottogruppo sono stati consistenti con l'effetto protettivo generale, con un tasso inferiore di infezioni incidenti da HIV-1 osservato per i partecipanti randomizzati al gruppo cabotegravir rispetto ai partecipanti randomizzati al gruppo TDF/FTC (vedere Tabella 6).

Tabella 6 Tasso di infezioni incidenti da HIV-1 per sottogruppo nello studio HPTN 083 (analisi per intenzione al trattamento modificata, mITT, test virologici retrospettivi estesi)

Sottogruppo	Cabotegravir incidenza per 100 anni-persona	Cabotegravir anni-persona	TDF/FTC incidenza per 100 anni-persona	TDF/FTC anni-persona	Hazard Ratio (95% CI)
Età					
< 30 anni	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 anni	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08, 1,84)
Genere					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
Popolazione (USA)					
Nera	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Non-nera	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
Regione					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07, 0,60)
America Latina	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17, 1,35)
Asia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
Africa	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

MSM= uomini cisgender che hanno rapporti sessuali con uomini

TGW = donne transgender che hanno rapporti sessuali con uomini

HPTN 084

Nello studio HPTN 084, uno studio di superiorità, 3224 donne cisgender sono state randomizzate 1:1 e hanno ricevuto cabotegravir (n=1614) o TDF/FTC (n=1610) come medicinale di studio in cieco fino alla settimana 153.

Al basale, l'età mediana delle partecipanti era di 25 anni, > 99% non erano bianche, > 99% erano donne cisgender e il 49% aveva meno di 25 anni, con un'età massima di 45 anni.

L'*endpoint* primario era il tasso di infezioni incidenti da HIV tra le partecipanti randomizzate a cabotegravir orale e cabotegravir iniettabile rispetto a TDF/FTC orale (corretto per l'interruzione anticipata). L'analisi primaria ha dimostrato la superiorità ($p < 0,0001$) di cabotegravir rispetto a TDF/FTC con una riduzione dell'88% del rischio di contrarre un'infezione incidente da HIV-1, *hazard ratio* (95% CI) 0,12 (0,05, 0,31); ulteriori test hanno evidenziato che 1 delle infezioni con cabotegravir era prevalente, con una riduzione del 90% del rischio di infezione incidente da HIV-1 rispetto a TDF/FTC (vedere Tabella 7).

Tabella 7 Endpoint primario di efficacia nello studio HPTN 084: confronto dei tassi di infezioni incidenti da HIV durante la fase randomizzata (analisi per intenzione al trattamento modificata, mITT, test virologici retrospettivi estesi)

	Cabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Superiorità P-Value
Anni-persona	1960	1946	
Infezioni incidenti da HIV-1 (tasso di incidenza per 100 anni-persona)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,10 (0,04, 0,27)		p< 0,0001

¹ Dopo l'analisi primaria, è stato eseguito un test virologico retrospettivo esteso per caratterizzare meglio il tempo di insorgenza delle infezioni da HIV-1. Di conseguenza, 1 delle 4 infezioni incidenti da HIV-1 nei partecipanti trattati con cabotegravir è stata determinata come infezione prevalente. L'*hazard ratio* originale corretto per l'interruzione precoce (95% CI) dall'analisi primaria è 0,12 (0,05, 0,31).

I risultati delle analisi di sottogruppo pre-pianificate sono stati consistenti con l'effetto protettivo generale, con un tasso inferiore di infezioni incidenti da HIV-1 osservato per i partecipanti randomizzati al gruppo cabotegravir rispetto ai partecipanti randomizzati al gruppo TDF/FTC (vedere Tabella 8).

Tabella 8 Tasso di infezione incidente da HIV-1 per sottogruppo nello studio HPTN 084 (analisi per intenzione al trattamento modificata, mITT, test virologici retrospettivi estesi)

Sottogruppo	Cabotegravir incidenza per 100 anni-persona	Cabotegravir anni-persona	TDF/FTC incidenza per 100 anni-persona	TDF/FTC anni-persona	Hazard Ratio (95% CI)
Età					
< 25 anni	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03, 0,46)
≥ 25 anni	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02, 0,49)
BMI					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04, 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00, 0,93)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Apretude iniettabile nei bambini di età inferiore ai 12 anni, per la profilassi dell'infezione da HIV-1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di cabotegravir è simile tra i soggetti sani e quelli con infezione da HIV. La variabilità della farmacocinetica di cabotegravir è da moderata ad alta. Nei soggetti con infezione da HIV, che hanno partecipato agli studi di Fase III, il coefficiente di variabilità tra soggetti (CVb) % tra i soggetti per C_{tau} variava dal 39 al 48 %. Una maggiore variabilità tra i soggetti che andava dal 65 % al 76 % è stata osservata con la somministrazione di una singola dose di cabotegravir iniettabile a lunga durata d'azione.

Tabella 9. Parametri farmacocinetici dopo somministrazione orale di cabotegravir una volta al giorno e le iniezioni intramuscolari iniziali e di mantenimento ogni 2 mesi negli adulti

Fase di somministrazione	Regime posologico	Media geometrica (5°, 95° percentile) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)
Induzione orale ³ (opzionale)	30 mg una volta al giorno	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Iniezione iniziale ⁴	600 mg IM Dose iniziale	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Iniezione ogni 2 mesi ⁵	600 mg IM Ogni 2 mesi	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

¹ I valori dei parametri farmacocinetici (PK) erano basati su stime individuali *post-hoc* dai modelli di PK di popolazione per i soggetti negli studi di trattamento di Fase III.

² tau è l'intervallo di somministrazione: 24 ore per la somministrazione orale; 1 mese per l'iniezione iniziale IM e 2 mesi per le iniezioni ogni due mesi, della sospensione iniettabile a rilascio prolungato

³ i valori dei parametri farmacocinetici dell'induzione orale rappresentano lo *steady-state*.

⁴ I valori di C_{max} dell'iniezione iniziale riflettono principalmente la somministrazione orale, poiché l'iniezione iniziale è stata somministrata lo stesso giorno dell'ultima dose orale; tuttavia, i valori di AUC_(0-tau) e C_{tau} riflettono l'iniezione iniziale. Quando è stato somministrato senza una fase di induzione orale a soggetti con infezione da HIV (n = 110), la C_{max} geometrica media (5°, 95° percentile) osservata di cabotegravir (1 settimana dopo l'iniezione iniziale) è stata di 1,89 mcg/mL (0,438, 5,69) e la C_{tau} è stata di 1,43 mcg/mL (0,403, 3,90).

⁵ I valori dei parametri farmacocinetici rappresentano lo *steady state*.

Assorbimento

Cabotegravir iniettabile mostra una cinetica di assorbimento limitato derivante dal lento assorbimento di cabotegravir dal muscolo gluteo nella circolazione sistemica, con una conseguente concentrazione plasmatica sostenuta nel tempo. Dopo una singola dose da 600 mg intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir sono rilevabili fin dal primo giorno con concentrazioni mediane di cabotegravir di 0,290 µg/mL a 4 ore dalla dose, che sono superiori alla PA-IC90 *in vitro* di 0,166 µg/mL, fino a raggiungere la massima concentrazione plasmatica con un T_{max} mediana a 7 giorni.

Le concentrazioni target vengono raggiunte dopo l'iniezione intramuscolare (IM) iniziale (vedere Tabella 9). Cabotegravir è stato rilevato nel plasma fino a 52 settimane o più dopo la somministrazione di una singola iniezione.

Distribuzione

Cabotegravir è altamente legato (> 99%) alle proteine plasmatiche umane, sulla base dei dati *in vitro*. Dopo somministrazione di compresse per via orale, il volume apparente di distribuzione (V_z/F) medio nel plasma era di 12,3 litri. Negli esseri umani, la stima del volume apparente del compartimento centrale (V_c/F) di cabotegravir nel plasma è stata di 5,27 litri e il volume apparente del compartimento periferico di distribuzione (V_p/F) era di 2,43 litri. Queste stime sul volume, insieme all'ipotesi di elevata biodisponibilità, suggeriscono una certa distribuzione di cabotegravir nello spazio extracellulare.

Cabotegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile dopo una singola iniezione IM da 600 mg, come osservato in uno studio su partecipanti sani (n=15). Le concentrazioni mediane di cabotegravir al giorno 3 (il primo campione di PK tissutale) erano 0,49 µg/mL nel tessuto cervicale, 0,29 µg/mL nel fluido cervicovaginale, 0,37 µg/mL nel tessuto vaginale, 0,32 µg/mL nel tessuto rettale e 0,69 µg/mL nel fluido rettale, che sono superiori alla PA-IC90 *in vitro*.

In vitro, cabotegravir non è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 o del trasportatore di cationi organici (OCT1).

Biotrasformazione

Cabotegravir è metabolizzato principalmente mediante UGT1A1 e, con un componente minoritaria, mediante UGT1A9. Cabotegravir è il principale composto circolante nel plasma, rappresentando > 90% del radiocarbonio totale del plasma. Dopo somministrazione orale nell'uomo, cabotegravir viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo; l'eliminazione renale di cabotegravir immodificato è bassa (< 1% della dose). Il 47 % della dose orale totale viene escreta come cabotegravir immodificato nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo sia dovuto al farmaco non assorbito o all'escrezione biliare del coniugato-glucuronide che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. È stato osservato che cabotegravir è presente nei campioni di bile duodenale. Il metabolita glucuronide era presente anche in alcuni, ma non in tutti, i campioni biliari duodenali. Il 27 % della dose orale totale viene escreta nelle urine, principalmente come metabolita glucuronide (75 % della radioattività urinaria, 20 % della dose totale).

Cabotegravir non è un inibitore clinicamente rilevante dei seguenti enzimi e trasportatori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, e UGT2B17, P-gp, BCRP, *Bile salt export pump* (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, *multidrug and toxin extrusion* (MATE) 1, MATE 2-K, *multidrug resistance protein* (MRP) 2 o MRP4.

Eliminazione

L'emivita terminale apparente media di cabotegravir è limitata dalla velocità di assorbimento e si stima che sia compresa tra 5,6 e 11,5 settimane dopo una singola iniezione IM. L'emivita apparente significativamente più lunga rispetto a quella orale riflette la diffusione dal sito di iniezione alla circolazione sistemica. La clearance apparente a seguito di somministrazioni orale e IM (CL/F) era di 0,151 L/h.

Linearità/Non linearità

L'esposizione plasmatica a cabotegravir aumenta in modo proporzionale o poco meno che proporzionale alla dose, in seguito a iniezioni IM singole e ripetute di dosi comprese tra 100 a 800 mg.

Polimorfismo

In una meta-analisi degli studi condotti su soggetti sani e con infezione da HIV, nei soggetti con infezione da HIV che avevano un genotipo UGT1A1 che conferiva lento metabolismo a cabotegravir è stato rilevato un aumento medio di circa 1,2 volte di AUC, C_{max} e C_{tau} di cabotegravir allo *steady-state*, dopo somministrazione di iniezione a lunga durata d'azione rispetto ai soggetti con genotipi associati a un metabolismo normale UGT1A1. Queste differenze non sono ritenute clinicamente rilevanti. Nei soggetti con polimorfismi UGT1A1 non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazioni speciali

Genere

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante del genere sull'esposizione a cabotegravir. Inoltre, nello studio HPTN 083 non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nelle concentrazioni plasmatiche di cabotegravir in base al sesso, compresi uomini cisgender e donne transgender con o senza uso di terapia ormonale cross-sex. Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base al genere.

Etnia

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dell'etnia sull'esposizione a cabotegravir, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base all'etnia.

Body Mass Index (BMI)

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante del BMI sull'esposizione a cabotegravir, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base al BMI.

Adolescenti

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato nessuna differenza clinicamente rilevante nell'esposizione tra i soggetti adolescenti e i soggetti adulti con e senza infezione da HIV-1 dal programma di sviluppo di cabotegravir; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose per gli adolescenti di peso ≥ 35 kg.

Tabella 10 Parametri farmacocinetici dopo l'assunzione di cabotegravir per via orale una volta al giorno e iniezioni intramuscolari iniziali e di mantenimento ogni 2 mesi in soggetti adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni (≥ 35 kg)

Fase di somministrazione	Regime posologico	Media geometrica (5°, 95° percentile) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/mL}$)
Induzione orale ³ (opzionale)	30 mg una volta al giorno	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2,10,5)
Iniezione iniziale ⁴	600 mg IM Dose iniziale	2085 (1056, 4259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Iniezione ogni 2 mesi ⁵	600 mg IM Ogni 2 mesi	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

¹ I valori dei parametri farmacocinetici (PK) erano basati su stime individuali *post-hoc* da modelli di PK di popolazione sia in una popolazione di adolescenti con infezione da HIV-1 (n=147), di peso compreso tra 35,2 e 98,5 kg sia in una popolazione di adolescenti senza infezione da HIV (n=62), di peso corporeo compreso tra 39,9 e 167 kg.

² tau è l'intervallo di somministrazione: 24 ore per la somministrazione orale; 1 mese per l'iniezione iniziale IM e 2 mesi per le iniezioni ogni 2 mesi della sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

³ i valori dei parametri farmacocinetici dell'induzione orale rappresentano lo *steady-state*.

⁴ I valori di C_{max} dell'iniezione iniziale riflettono principalmente la somministrazione orale, poiché l'iniezione iniziale è stata somministrata lo stesso giorno dell'ultima dose orale; tuttavia, i valori di AUC_(0-tau) e C_{tau} riflettono l'iniezione iniziale.

⁵ I valori dei parametri farmacocinetici rappresentano lo *steady state*.

Bambini

La farmacocinetica e le raccomandazioni posologiche di cabotegravir nei soggetti pediatrici di età inferiore a 12 anni o di peso corporeo inferiore a 35 kg non sono state stabilite.

Anziani

Le analisi di farmacocinetica di popolazione di cabotegravir non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione a cabotegravir. I dati di farmacocinetica di cabotegravir nei soggetti di età > 65 anni sono limitati.

Compromissione renale

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra soggetti con compromissione renale severa (clearance della creatinina da ≥ 15 a < 30 mL/min e non in dialisi) e i corrispondenti soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa (non in dialisi). Cabotegravir non è stato studiato nei pazienti in dialisi.

Compromissione epatica

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra soggetti con compromissione epatica moderata e i corrispondenti soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata (Grado A o B

della classificazione Child-Pugh). L'effetto di una compromissione epatica severa (Grado C della classificazione Child-Pugh) sulla farmacocinetica di cabotegravir non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi e mutagenesi

Cabotegravir non è risultato mutageno o clastogeno usando i test *in vitro* nei batteri e nelle colture cellulari di mammifero e, *in vivo* nel ratto, nel test del micronucleo. Cabotegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto.

Studi di tossicologia riproduttiva

Nessun effetto è stato osservato sulla fertilità maschile o femminile nei ratti trattati con cabotegravir a dosi orali fino a 1000 mg/kg/die (> 20 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo (*Maximum Recommended Human Dose-MRHD*) di 30 mg/die per via orale).

In uno studio di sviluppo embrio-fetale non ci sono stati esiti negativi sullo sviluppo dopo somministrazione orale di cabotegravir a femmine gravide di coniglio fino a una dose tossica per la madre di 2000 mg/kg/giorno (0,66 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD orale) o a femmine gravide di ratto a dosi fino a 1000 mg/kg/die (> 30 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD orale). Nei ratti sono state osservate alterazioni della crescita fetale (diminuzione del peso corporeo) alla dose di 1000 mg/kg/die. Studi su femmine gravide di ratto hanno dimostrato che cabotegravir attraversa la placenta e può essere ritrovato nel tessuto fetale.

Negli studi pre e post-natali nei ratti, cabotegravir induceva in modo riproducibile un ritardo nell'inizio del parto e un aumento del numero dei nati morti e della mortalità neonatale alla dose di 1000 mg/kg/die (> 30 volte l'esposizione negli esseri umani alla MRHD orale). Ad una dose più bassa di 5 mg/kg/die (circa 10 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD orale) cabotegravir non è stato associato con parto ritardato o mortalità neonatale. Negli studi su conigli e ratti non vi è stato alcun effetto sulla sopravvivenza quando i feti sono stati partoriti con taglio cesareo. Dato il tasso di esposizione, la rilevanza per l'uomo è sconosciuta.

Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di cabotegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (26 settimane) e nelle scimmie (39 settimane). Non ci sono stati effetti avversi correlati al medicinale nei ratti o nelle scimmie ai quali era stato somministrato cabotegravir per via orale a dosi fino a 1000 mg/kg/die o 500 mg/kg/giorno, rispettivamente.

In uno studio di tossicità a 14 e 28 giorni nella scimmia, sono stati osservati effetti gastrointestinali (perdita di peso, emesi, feci liquide/sciolte, disidratazione da moderata a severa) ma erano il risultato della somministrazione locale del farmaco (orale) e non della tossicità sistemica.

In uno studio a 3 mesi nei ratti, in cui cabotegravir è stato somministrato per iniezione mensile sottocutanea (SC) (fino a una dose di 100 mg/kg); per iniezione mensile IM (fino a una dose di 75 mg/kg) o per iniezione settimanale SC (dose di 100 mg/kg), non sono stati rilevati effetti avversi e nessuna nuova tossicità di organi bersaglio (ad esposizioni > 49 volte l'esposizione umana alla MRHD della dose di 600 mg IM).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Polisorbato 20 (E432)

Macrogol (E1521)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni

Validità della sospensione in siringa

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 2 ore a 25°C.

Una volta che la sospensione è stata aspirata nella siringa, l'iniezione deve essere somministrata il più presto possibile, ma può essere conservata fino a 2 ore. Superate le 2 ore il medicinale, la siringa e l'ago devono essere scartati. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto

Non congelare.

Sospensione in siringa

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C (vedere paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 3 mL di vetro marrone di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e un sigillo in alluminio grigio con una capsula flip-cap in plastica di colore arancione.

Confezioni da 1 flaconcino o 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tenere saldamente il flaconcino e agitare vigorosamente per 10 secondi. Capovolgere il flaconcino e controllare la risospensione. Dovrebbe apparire uniforme. Se la sospensione non è uniforme, agitare nuovamente il flaconcino. È normale vedere piccole bolle d'aria.

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di Apretude iniettabile sono riportate nel foglio illustrativo (vedere Istruzioni per l'uso).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apretude 30 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene cabotegravir sodio equivalente a 30 mg di cabotegravir.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 155 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film, di colore bianco, ovali (di circa 8,0 mm per 14,3 mm), con inciso 'SV CTV' su un lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Apretude è indicato in associazione con pratiche sessuali sicure, per la profilassi pre-esposizione (*pre-exposure prophylaxis*-PrEP) a breve termine, al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e adolescenti di peso corporeo di almeno 35 kg, ad alto rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Apretude compresse può essere usato per:

- la fase di induzione orale per determinare la tollerabilità di Apretude prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d'azione, di cabotegravir
- per la PrEP orale per coloro che non possono presentarsi alla visita pianificata per l'iniezione di cabotegravir.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Apretude deve essere prescritto da un medico con esperienza nella gestione della PrEP dell'HIV.

Le persone devono essere sottoposte al test per l'HIV-1, prima di iniziare cabotegravir (vedere paragrafo 4.3). Un test combinato antigene/anticorpo e un test HIV-RNA devono risultare entrambi negativi. Si consiglia ai medici di eseguire entrambi i test, anche se il risultato del test HIV-RNA sarà disponibile dopo la somministrazione orale. Se la strategia combinata che includa entrambi i test non è disponibile, fare riferimento alle linee guida locali per i test per l'HIV.

Prima di iniziare Apretude, le persone devono essere accuratamente selezionate per accettare lo schema di dosaggio richiesto e devono essere informate sull'importanza di rispettare le visite per le somministrazioni programmate al fine di contribuire a ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV-1.

L'operatore sanitario e il soggetto possono decidere di utilizzare cabotegravir compresse per la fase di induzione orale prima dell'inizio dell'iniezione di Apretude, al fine di valutarne la tollerabilità (vedere Tabella 1) o possono procedere direttamente con le iniezioni di Apretude (vedere RCP di Apretude iniettabile).

Posologia

Fase di induzione orale

Quando usato per la fase di induzione orale, cabotegravir compresse deve essere assunto per circa un mese (almeno 28 giorni), per valutare la tollerabilità di cabotegravir (vedere paragrafo 4.4). Una compressa di Apretude da 30 mg deve essere assunta una volta al giorno con o senza cibo.

Tabella 1 Schema posologico raccomandato

	Fase di induzione orale
Medicinale	Durante il mese 1
Apretude	30 mg una volta al giorno

Somministrazione orale nel caso di mancate iniezioni di cabotegravir

Se non è possibile evitare un ritardo superiore a 7 giorni dalla data di iniezione programmata, può essere utilizzato Apretude 30 mg compresse una volta al giorno, in sostituzione di una visita di somministrazione programmata. La prima dose di cabotegravir orale (o di una PrEP orale alternativa) deve essere assunta due mesi (+/-7 giorni) dopo l'ultima iniezione di cabotegravir. Per una durata della PrEP orale superiore a due mesi, si raccomanda un regime PrEP alternativo a cabotegravir orale.

La somministrazione per via iniettiva deve essere ripresa il giorno in cui si completa la somministrazione di cabotegravir per via orale o entro i 3 giorni successivi (vedere RCP di Apretude iniettabile).

Dosi dimenticate

Se un individuo dimentica una dose di Apretude compresse, deve assumere il più presto possibile la dose dimenticata ma solo se mancano più di 12 ore dall'assunzione successiva. Se la dose successiva è prevista entro 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata ma semplicemente assumere la dose usuale, al momento stabilito.

Vomito

Se il soggetto vomita entro 4 ore dall'assunzione di Apretude compresse, deve assumere un'altra compressa di Apretude. Se il soggetto vomita dopo più di 4 ore dall'assunzione di Apretude compresse, non ha bisogno di prendere un'altra compressa di Apretude fino alla successiva dose normalmente programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani. Sono disponibili dati limitati sull'uso di cabotegravir nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B). Cabotegravir non è stato studiato nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C, [vedere paragrafo 5.2]).

Se somministrato a un soggetto con compromissione epatica severa, cabotegravir deve essere usato con cautela.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 60 a < 90 mL/min), moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a < 60 mL/min) o severa (clearance della creatinina da ≥ 15 a < 30 mL/min e non in dialisi [vedere paragrafo 5.2]). Cabotegravir non è stato studiato nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale in terapia renale sostitutiva. Poiché cabotegravir è legato alle proteine per più del 99%, non si prevede che la dialisi alteri l'esposizione a cabotegravir. Se somministrato a un soggetto in terapia renale sostitutiva, cabotegravir deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cabotegravir nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con stato HIV-1 positivo o sconosciuto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Uso concomitante con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina o fenobarbital (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Strategia generale di prevenzione dell'infezione da HIV-1

Apretude può non essere sempre efficace nella prevenzione dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 5.1). Concentrazioni di cabotegravir associate a un'attività antivirale significativa (> 4 volte la concentrazione inibitoria aggiustata per le proteine, PA-IC90, vedere paragrafo 5.2) vengono raggiunte e mantenute entro alcune ore dall'inizio dell'induzione orale. Non si conosce il tempo esatto che intercorre dall'inizio della somministrazione di Apretude per la PrEP dell'HIV-1 alla massima protezione contro l'infezione da HIV-1.

Apretude deve essere usato per la PrEP come parte di una strategia generale di prevenzione dell'infezione da HIV-1 che includa l'uso di altre misure preventive dell'HIV-1 (ad es. conoscenza dello stato dell'HIV-1, analisi regolare di altre infezioni sessualmente trasmesse, uso del profilattico).

Apretude deve essere usato solo per ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV-1 nei soggetti nei quali è stata confermata la negatività all'HIV (vedere paragrafo 4.3). Nei soggetti deve essere riconfermata la negatività all'HIV ad intervalli frequenti. Un test combinato antigene/anticorpo e un test HIV-RNA devono risultare entrambi negativi. Si consiglia ai medici di eseguire entrambi i test, anche se il risultato del test HIV-RNA sarà disponibile dopo la somministrazione orale. Se durante l'assunzione di Apretude una strategia combinata che includa entrambi i test non è disponibile, fare riferimento alle linee guida locali per i test per l'HIV.

Se sono presenti sintomi clinici coerenti con un'infezione virale acuta e si sospetta un'esposizione recente (< 1 mese) all'HIV-1, è necessario riconfermare lo status dell'HIV-1.

Rischio potenziale di resistenza

Esiste un rischio potenziale di sviluppare resistenza a cabotegravir se un individuo contrae l'HIV-1 prima o durante l'assunzione o dopo l'interruzione di cabotegravir. Per ridurre al minimo questo rischio,

è essenziale confermare lo stato di negatività all'HIV-1 ad intervalli frequenti. Un test combinato antigene/anticorpo e un test HIV-RNA devono risultare entrambi negativi. Si consiglia ai medici di eseguire entrambi i test, anche se il risultato del test HIV-RNA sarà disponibile dopo la somministrazione orale. Se la strategia combinata che includa entrambi i test non è disponibile, fare riferimento alle linee guida locali per i test per l'HIV. Le persone a cui viene diagnosticato l'HIV-1 devono iniziare immediatamente la terapia antiretrovirale (ART).

Apretude da solo non costituisce un regime completo per il trattamento dell'HIV-1 e in alcune persone con infezione da HIV-1 non rilevata che stavano assumendo solo Apretude sono emerse mutazioni che conferiscono resistenza all'HIV-1.

Si devono considerare forme alternative di PrEP dopo sospensione di cabotegravir per quegli individui a rischio continuo di contrarre l'infezione da HIV e devono essere iniziate entro 2 mesi dall'ultima iniezione di cabotegravir.

Importanza dell'aderenza al trattamento

Le persone devono essere periodicamente informate di attenersi rigorosamente allo schema di dosaggio della fase di induzione orale al fine di ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV-1 e il potenziale sviluppo di resistenza.

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Le reazioni avverse cutanee severe, sindrome di Steven Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere pericolose per la vita o ad esito fatale, sono state segnalate molto raramente in associazione alla somministrazione di cabotegravir.

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e devono essere attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, cabotegravir deve essere interrotto immediatamente e deve essere presa in considerazione una forma alternativa di PrEP (come appropriato). Se il paziente con l'uso di cabotegravir ha sviluppato una grave reazione come SJS o TEN, il trattamento con cabotegravir non deve essere mai più ripreso.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate in associazione con inibitori dell'integrasi incluso cabotegravir. Queste reazioni erano caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzioni d'organo, incluso danno epatico. Apretude e altri medicinali sospetti devono essere sospesi immediatamente, qualora si sviluppino segni o sintomi di ipersensibilità (che comprendono, a titolo esemplificativo, eruzione cutanea severa o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, stanchezza, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia o angioedema). Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese le aminotransferasi epatiche, e deve essere intrapresa una terapia appropriata (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Epatotossicità

Epatotossicità è stata segnalata in un numero limitato di pazienti trattati con cabotegravir con o senza malattia epatica preesistente nota (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di una terapia di induzione orale con cabotegravir è stata utilizzata negli studi clinici per aiutare a identificare i soggetti che possono essere a rischio di epatotossicità.

Si raccomanda il monitoraggio clinico e dei parametri biochimici e Apretude compresse deve essere interrotto se l'epatotossicità è confermata e i soggetti devono essere gestiti come indicato clinicamente.

Adolescenti

Con cabotegravir sono stati segnalati ideazione suicida e tentativo di suicidio, in particolare nei soggetti con anamnesi di malattia psichiatrica preesistente (vedere paragrafo 4.8). Sebbene gli studi clinici non abbiano evidenziato un aumento dell'incidenza di malattie psichiatriche negli adolescenti rispetto ai soggetti adulti, data la vulnerabilità della popolazione adolescenziale, gli adolescenti devono essere seguiti prima della prescrizione e periodicamente durante la somministrazione di Apretude, e gestiti secondo le indicazioni cliniche.

Interazioni con altri medicinali

Occorre prestare attenzione nel prescrivere Apretude compresse con medicinali che possono ridurne l'esposizione (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda di assumere gli antiacidi contenenti cationi polivalenti almeno 2 ore prima e 4 ore dopo l'assunzione di Apretude compresse (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

I soggetti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi e malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di cabotegravir

Cabotegravir è metabolizzato principalmente dall'enzima uridina difosfato glucuronosil transferasi (UGT) 1A1 e in misura minore da UGT1A9. Si prevede che i medicinali che sono potenti induttori di UGT1A1 o UGT1A9 riducano le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, con conseguente mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 2 di seguito). Nei lenti metabolizzatori di UGT1A1, che esprimono una inibizione clinica massima di UGT1A1, l'AUC, la C_{max} e la C_{tau} medie di cabotegravir orale sono aumentate fino a 1,5 volte (vedere paragrafo 5.2). Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio per Apretude in presenza di inibitori di UGT1A1.

Cabotegravir è un substrato della glicoproteina-P (P-gp) e della *breast cancer resistance protein* (BCRP), tuttavia, a causa della sua elevata permeabilità, non è prevista alcuna alterazione nell'assorbimento quando co-somministrato con inibitori di P-gp o BCRP.

Effetto di cabotegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In vivo, cabotegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4.

In vitro cabotegravir ha inibito i trasportatori degli anioni organici (OAT)1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) e OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Cabotegravir può aumentare l'AUC dei substrati OAT1/3 fino a circa l'80%, pertanto, si consiglia cautela nella co-somministrazione con medicinali substrati di OAT1/3 con basso indice terapeutico (ad esempio metotrexato).

Sulla base del profilo di interazione farmacologica *in vitro* e clinico, non ci si aspetta che cabotegravir alteri le concentrazioni di altri farmaci antiretrovirali, compresi gli inibitori della proteasi, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori dell'integrasi, gli inibitori dell'entrata e ibalizumab.

I dati di interazione farmacologica forniti nella Tabella 2 sono stati ottenuti da studi con cabotegravir orale (aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “C_{max}”, concentrazione alla fine dell’intervallo di dose come “C_τ”).

Tabella 2 Interazioni farmacologiche

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<i>Medicinali antivirali contro l’HIV-1</i>		
Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. Nessun aggiustamento della dose di Apretude compresse è necessario.
Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rilpivirina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir o viceversa. Nessun aggiustamento della dose di Apretude o rilpivirina è necessario quando co-somministrati.
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Induttori metabolici possono ridurre in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, la co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiacidi</i>		
Antiacidi (ad es. magnesio, alluminio o calcio)	Cabotegravir ↓	La co-somministrazione di integratori antiacidi potrebbe diminuire l'assorbimento di cabotegravir orale e non è stata studiata. Si raccomanda la somministrazione di prodotti antiacidi contenenti cationi polivalenti almeno 2 ore prima o 4 ore dopo Apretude orale (vedere paragrafo 4.4).
<i>Antimicobatterici</i>		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina ha significativamente diminuito la concentrazione plasmatica di cabotegravir, che probabilmente comporta una perdita di effetto terapeutico. Non sono state stabilite raccomandazioni sul dosaggio per la co-somministrazione di Apretude con rifampicina e la co-somministrazione di Apretude con rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, la co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Rifabutina non ha modificato in modo significativo la concentrazione plasmatica di cabotegravir. Nessun aggiustamento della dose è richiesto.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Cabotegravir non ha modificato significativamente le concentrazioni plasmatiche di etinil estradiolo e levonorgestrel in misura clinicamente rilevante. Nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali è necessario quando co-somministrati con Apretude compresse.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Se una donna pianifica una gravidanza, devono essere discussi i benefici e i rischi di iniziare/continuare la PrEP con Apretude (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di cabotegravir in donne in gravidanza sono limitati. L'effetto di cabotegravir sulla gravidanza è sconosciuto.

Cabotegravir non è risultato teratogeno quando studiato in femmine gravide di ratto e coniglio, ma esposizioni superiori alla dose terapeutica hanno mostrato tossicità riproduttiva negli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza per la gravidanza umana non è nota.

Apretude compresse non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Sulla base dei dati negli animali, si prevede che cabotegravir venga escreto nel latte umano, anche se ciò non è stato confermato negli esseri umani.

Si raccomanda alle donne di allattare al seno solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il bambino.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di cabotegravir sulla fertilità umana maschile o femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti di cabotegravir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I soggetti devono essere informati che sono stati osservati capogiri, sonnolenza e stanchezza durante il trattamento con Apretude compresse. Lo stato clinico del soggetto e il profilo delle reazioni avverse di Apretude compresse devono essere tenuti in considerazione quando si valuta la capacità del soggetto di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente nello studio HPTN 083 sono state: cefalea (17%) e diarrea (14%).

Le reazioni avverse più frequentemente riportate nello studio HPTN 084 sono state: cefalea (23%) e aumento delle transaminasi (19%).

In associazione alla somministrazione di cabotegravir sono state riportate le SCAR SJS e TEN (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse per cabotegravir sono state identificate dagli studi clinici di Fase III, HPTN 083 e HPTN 084 e dai dati post-marketing. Nello studio HPTN 083, la durata mediana dello studio in cieco è stata di 65 settimane e 2 giorni (da 1 giorno a 156 settimane e 1 giorno), con un'esposizione totale a cabotegravir di 3231 anni-persona. Nello studio HPTN 084, la durata mediana dello studio in cieco è stata di 64 settimane e 1 giorno (da 1 giorno a 153 settimane e 1 giorno), con un'esposizione totale a cabotegravir di 2009 anni-persona.

Le reazioni avverse identificate con cabotegravir negli adulti e negli adolescenti sono elencate nella Tabella 3 della classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Tabella 3 Sintesi in forma tabellare delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class - SOC) secondo MedDRA	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità*
Disturbi psichiatrici	Comune	Sogni anormali Insonnia Depressione Ansia
	Non comune	Tentato suicidio; idea suicida (in particolare nei soggetti con anamnesi pre-esistente di malattie psichiatriche)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri
	Non comune	Sonnolenza
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Comune	Nausea Dolore addominale ¹ Flatulenza Vomito
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatotossicità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea ²
	Non comune	Orticaria* Angioedema*
	Molto raro	Sindrome di Stevens-Johnson*, necrolisi epidermica tossica*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia ³
	Comune	Stanchezza Malesere
Esami diagnostici	Molto comune	Transaminasi aumentate
	Non comune	Peso aumentato Bilirubina ematica aumentata

¹ Il dolore addominale include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: dolore addominale superiore e dolore addominale.

² Eruzione cutanea include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa.

³ Piressia include il seguente gruppo di termini stabilito da MedDRA: piressia, sensazione di caldo.

*Fare riferimento al paragrafo 4.4.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Aumento del peso

Ai *timepoints* della settimana 41 e della settimana 97 nello studio HPTN 083, i partecipanti che hanno ricevuto cabotegravir hanno avuto un aumento di peso mediano di 1,2 kg (Interquartile Range [IQR] -1,0, 3,5; n=1623) e di 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9 n=601) rispetto al basale, rispettivamente; quelli del gruppo tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) hanno avuto un aumento di peso mediano di 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) e 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0 n=598) rispetto al basale, rispettivamente.

Ai *timepoints* della settimana 41 e della settimana 97 nello studio HPTN 084, i partecipanti che hanno ricevuto cabotegravir hanno avuto un aumento di peso mediano di 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1151) e di 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0, n=216) rispetto al basale, rispettivamente; quelli del gruppo tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) hanno avuto un aumento di peso mediano di 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) e 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218) rispetto al basale, rispettivamente.

Variazioni dei parametri chimici di laboratorio

In entrambi gli studi HPTN 083 e HPTN 084, è stata osservata una percentuale simile di partecipanti nei gruppi cabotegravir e TDF/FTC con livelli elevati di transaminasi epatiche (ALT/AST) e gli aumenti massimi post basale sono stati per lo più di Grado 1 e 2. Nello studio HPTN 083 il numero di partecipanti nei gruppi cabotegravir vs TDF/FTC che hanno registrato livelli massimi di ALT di Grado 3 o 4 dopo il basale è stato rispettivamente 40 (2%) vs 44 (2%) e i livelli di AST di Grado 3 o 4 sono stati 68 (3%) vs 79 (3%), rispettivamente. Nello studio HPTN 084, il numero di partecipanti nei gruppi cabotegravir vs TDF/FTC che hanno registrato livelli massimi di ALT di Grado 3 o 4 dopo il basale è stato rispettivamente 12 (< 1%) vs 18 (1%) e i livelli di AST di Grado 3 o 4 sono stati 15 (< 1%) vs 14 (< 1%), rispettivamente.

Alcuni partecipanti sia nel gruppo cabotegravir che nel gruppo TDF/FTC hanno avuto reazioni avverse come aumento di AST o ALT che hanno comportato l'interruzione dello studio. Nello studio HPTN 083 il numero di partecipanti nei gruppi cabotegravir vs TDF/FTC che hanno interrotto a causa dell'aumento delle ALT è stato: 29 (1%) vs 31 (1%) e a causa dell'aumento delle AST è stato 7 (< 1%) vs 8 (< 1%), rispettivamente. Nello studio HPTN 084, il numero di partecipanti nei gruppi cabotegravir vs TDF/FTC che hanno interrotto a causa dell'aumento delle ALT è stato di 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) e non ci sono state interruzioni a causa dell'aumento delle AST.

Adolescenti

Sulla base dei dati di due studi clinici multicentrici in aperto (HPTN 083-01 e HPTN 084-01) su 64 adolescenti (di peso corporeo ≥ 35 kg all'arruolamento), a rischio, senza infezione da HIV trattati con cabotegravir, non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza negli adolescenti rispetto al profilo di sicurezza stabilito negli adulti trattati con cabotegravir per la PrEP per l'HIV-1 negli studi HPTN 083 e HPTN 084.

Sulla base dei dati dell'analisi dalla Settimana 16 dello studio MOCHA negli adolescenti con infezione da HIV (di almeno 12 anni di età e di peso pari o superiore a 35 kg) trattati con terapia antiretrovirale combinata di *background*, non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza negli adolescenti con l'aggiunta di cabotegravir orale seguito da cabotegravir iniettabile (n=29) rispetto al profilo di sicurezza stabilito con cabotegravir negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di Apretude. In caso di sovradosaggio, il soggetto deve essere trattato, se necessario, con terapie di supporto con un appropriato monitoraggio.

È noto che cabotegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, quindi, è improbabile che la dialisi sia utile ad eliminare il medicinale dall'organismo.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitore dell'integrasi, codice ATC: J05AJ04

Meccanismo d'azione

Cabotegravir inibisce l'integrasi dell'HIV legandosi al sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di trasferimento del filamento (*strand transfer*) dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale, essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale in coltura cellulare

Cabotegravir ha mostrato un'attività antivirale verso ceppi *wild-type* HIV-1 di laboratorio ad una concentrazione media di cabotegravir 0,22 nM, valori necessari a ridurre la replicazione virale del 50% (EC₅₀) nelle cellule della frazione mononucleata del sangue periferico (PBMC), di 0,74 nM nelle cellule 293T e di 0,57 nM nelle cellule MT-4. Cabotegravir ha mostrato attività antivirale in coltura cellulare verso un gruppo di 24 isolati clinici di HIV-1 (tre per ogni isolato del gruppo M nei sottotipi, A, B, C, D, E, F, e G, e 3 del gruppo O) con valori di EC₅₀ che variavano da 0,02 nM a 1,06 nM, per HIV-1. I valori di EC₅₀ di cabotegravir contro tre isolati clinici di HIV-2 variavano da 0,10 nM a 0,14 nM.

Attività antivirale in associazione con altri medicinali antivirali

Nessun medicinale con attività anti-HIV intrinseca è risultato antagonista all'attività antiretrovirale di cabotegravir (le analisi *in vitro* sono state condotte in associazione con rilpivirina, lamivudina, tenofovir ed emtricitabina).

Resistenza in vitro

Attività verso il ceppo *wild-type* HIV-1 e verso ceppi resistenti: nel corso di passaggi seriali fino a 112 giorni con ceppo HIV-1 IIB, non sono stati osservati virus che abbiano prodotto un aumento dell'EC₅₀ di cabotegravir > di 10 volte. Nel corso di passaggio seriale con HIV-1 *wild-type* (con polimorfismo T124A), in presenza di cabotegravir, sono emerse le seguenti mutazioni nell'integrasi: Q146L (intervallo del *fold-change* 1,3-4,6), S153Y (intervallo del *fold-change* 3,6-8,4) e I162M (*fold-change* 2,8). Come sopra riportato, l'identificazione della T124A è da considerarsi la selezione di una variante minoritaria preesistente che non comporta diversa suscettibilità a cabotegravir. Non sono state selezionate sostituzioni amminoacidiche nella regione dell'integrasi durante passaggio seriale con ceppo *wild-type* HIV-1 NL-432, in presenza di cabotegravir 6,4 nM, fino a 56 giorni.

In presenza di mutanti con sostituzioni multiple, è stato osservato un *fold-change* più elevato in mutanti contenenti la Q148K o Q148R. La E138K/Q148H ha comportato una diminuzione di 0,92 volte della sensibilità a cabotegravir, ma la E138K/Q148R ha comportato una diminuzione della sensibilità di 12 volte e la E138K/Q148K ha comportato una diminuzione di 81 volte della sensibilità a cabotegravir. Le G140C/Q148R e G140S/Q148R hanno determinato rispettivamente una diminuzione di 22 e 12 volte della sensibilità a cabotegravir. Mentre la N155H non ha alterato la sensibilità a cabotegravir, la N155H/Q148R ha comportato una diminuzione di 61 volte della sensibilità a cabotegravir. Altre

mutazioni multiple che hanno comportato una variazione del *fold-change* tra 5 e 10 sono: T66K/L74M (*fold-change* =6,3), G140S/Q148K (*fold-change* =5,6), G140S/Q148H (*fold-change* =6,1) e E92Q/N155H (*fold-change* =5,3).

Resistenza in vivo

HPTN 083

Nell'analisi primaria dello studio HPTN 083, si sono verificate 13 infezioni incidenti nel braccio cabotegravir e 39 infezioni incidenti nel braccio tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC). Nel braccio cabotegravir, si sono verificate 5 infezioni incidenti durante le iniezioni di cabotegravir per la PrEP, di cui 4 partecipanti hanno ricevuto iniezioni puntuali e 1 partecipante ha avuto un'iniezione fuori dalla schedula. Cinque infezioni incidenti si sono verificate ≥ 6 mesi dopo l'ultima dose di cabotegravir per la PrEP. Tre infezioni incidenti si sono verificate durante il periodo di induzione orale.

La genotipizzazione e la fenotipizzazione dell'HIV sono state tentate alla prima visita quando la carica virale dell'HIV era > 500 copie/mL. Delle 13 infezioni incidenti nel braccio cabotegravir, 4 partecipanti presentavano mutazioni di resistenza agli inibitori di *stand transfer* dell'integrasi (INSTI). Nel braccio TDF/FTC, i 4 partecipanti con resistenza agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (di cui 3 con resistenza a più classi) includevano 3 con M184V/I e uno con K65R.

Nessuno dei 5 partecipanti che sono stati infettati dopo un'interruzione prolungata della somministrazione di cabotegravir presentava mutazioni di resistenza agli INSTI. Per uno dei 5 partecipanti, con appena 770 copie/mL di HIV-1 RNA, non è stato possibile determinare né il genotipo né il fenotipo. Non è stato possibile determinare il fenotipo di resistenza all'integrasi per uno degli altri 4 partecipanti. Gli altri 3 partecipanti hanno mantenuto la sensibilità a tutti gli INSTI.

Tre partecipanti si sono infettati durante la fase di induzione orale, prima di ricevere le iniezioni di cabotegravir. Un partecipante con livelli plasmatici di cabotegravir non rilevabili non presentava mutazioni di resistenza agli INSTI ed era sensibile a tutti gli INSTI. Due partecipanti con concentrazioni plasmatiche di cabotegravir rilevabili presentavano mutazioni di resistenza agli INSTI. Il primo partecipante presentava mutazioni di resistenza agli INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R e E157Q. Non è stato possibile determinare il fenotipo dell'integrasi. Il secondo partecipante presentava le mutazioni di resistenza agli INSTI E138A e Q148R. Questo virus era resistente a cabotegravir (*fold-change* =5,92) ma sensibile a dolutegravir (*fold-change* =1,69).

Cinque partecipanti hanno acquisito l'HIV-1, nonostante le regolari iniezioni di cabotegravir per 4 partecipanti e un'iniezione fuori schedula per un partecipante. Due partecipanti avevano cariche virali troppo basse per essere analizzate. Il terzo partecipante non presentava mutazioni di resistenza agli INSTI alla prima visita per determinare la viremia (settimana 17), ma presentava R263K 112 e 117 giorni dopo. Sebbene non sia stato possibile determinare il fenotipo 112 giorni dopo, il fenotipo al 117° giorno ha mostrato che questo virus era sensibile sia a cabotegravir (*fold-change* =2,32) che a dolutegravir (*fold-change* =2,29). Il quarto partecipante presentava mutazioni di resistenza agli INSTI G140A e Q148R. Il fenotipo mostrava resistenza a cabotegravir (*fold-change* =13) ma sensibilità a dolutegravir (*fold-change* =2,09). Il quinto partecipante non presentava mutazioni di resistenza agli INSTI.

Oltre alle 13 infezioni incidenti, un altro partecipante è risultato infetto da HIV-1 al momento dell'arruolamento e non presentava mutazioni di resistenza agli INSTI; tuttavia, 60 giorni dopo, sono state rilevate le mutazioni di resistenza agli INSTI E138K e Q148K. Non è stato possibile determinare il fenotipo.

Dopo l'analisi primaria, è stato eseguito un test virologico retrospettivo esteso per caratterizzare meglio la tempistica di insorgenza delle infezioni da HIV. Di conseguenza, una delle 13 infezioni incidenti di un partecipante che ha ricevuto iniezioni puntuali di cabotegravir è stata determinata come infezione prevalente.

HPTN 084

Nell'analisi primaria dello studio HPTN 084, si sono verificate 4 infezioni incidenti nel braccio cabotegravir e 36 infezioni incidenti nel braccio TDF/FTC.

Nel braccio cabotegravir, si sono verificate 2 infezioni incidenti durante la somministrazione delle iniezioni; un partecipante aveva ritardato 3 iniezioni di cabotegravir ed entrambi non avevano aderito alla terapia con cabotegravir orale.

Due infezioni incidenti si sono verificate dopo l'ultima dose di cabotegravir orale; entrambi i partecipanti non avevano aderito alla terapia con cabotegravir orale. Per un partecipante la prima visita di controllo che ha determinato la sieropositività è avvenuta circa 11 settimane dopo l'arruolamento per l'altro partecipante 57 settimane dopo l'arruolamento.

La genotipizzazione dell'HIV è stata effettuata alla prima visita quando la carica virale dell'HIV era > 500 c/mL (prima visita viremica). I risultati della genotipizzazione dell'HIV erano disponibili per 3 dei 4 partecipanti del braccio cabotegravir. Non sono state rilevate mutazioni importanti di resistenza agli INSTI.

I risultati della genotipizzazione dell'HIV erano disponibili per 33 delle 36 infezioni incidenti nel gruppo TDF/FTC. Un partecipante presentava una mutazione maggiore agli NRTI (M184V); questo partecipante presentava anche una resistenza agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) con la mutazione K103N. Altri nove partecipanti presentavano resistenza agli NNRTI (7 avevano K103N, da sola o con E138A o P225H; 1 aveva K101E da sola; 1 aveva E138K da sola).

Dopo l'analisi primaria, è stato eseguito un test virologico retrospettivo esteso per caratterizzare meglio la tempistica di insorgenza delle infezioni da HIV-1. Il risultato è stato che 1 delle 4 infezioni incidenti nei partecipanti trattati con cabotegravir era un'infezione prevalente.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di cabotegravir per la PrEP è stata valutata in due studi randomizzati (1:1), in doppio cieco, multi-sito, a due bracci, controllati. L'efficacia di cabotegravir è stata confrontata con quella di tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) per via orale una volta al giorno.

I partecipanti randomizzati per ricevere cabotegravir hanno iniziato con una fase di induzione orale al dosaggio di una compressa di cabotegravir da 30 mg e placebo al giorno, per un massimo di 5 settimane, seguito da un'iniezione intramuscolare (IM) di cabotegravir (singola iniezione da 600 mg, ai mesi 1, 2 e successivamente ogni 2 mesi) e una compressa di placebo al giorno. I partecipanti randomizzati a ricevere TDF/FTC hanno iniziato con TDF 300 mg/FTC 200 mg per via orale e placebo per un massimo di 5 settimane, seguiti da TDF 300 mg/FTC 200 mg per via orale al giorno e da un'iniezione di placebo (IM) (3 mL, emulsione lipidica iniettabile al 20% ai mesi 1, 2 e successivamente ogni 2 mesi).

HPTN 083

Nello studio HPTN 083, uno studio di non inferiorità, 4566 uomini cisgender e donne transgender che hanno rapporti sessuali con uomini sono stati randomizzati 1:1 e hanno ricevuto cabotegravir (n=2281) o TDF/FTC (n=2285) come medicinali di studio in cieco fino alla settimana 153.

Al basale, l'età mediana dei partecipanti era di 26 anni, il 12% erano donne transgender, il 72% non erano bianchi, il 67% era di età inferiore ai 30 anni e meno dell'1% aveva più di 60 anni.

L'endpoint primario era il tasso di infezioni incidenti da HIV tra i partecipanti randomizzati a cabotegravir orale e cabotegravir iniettabile rispetto a TDF/FTC orale (corretto per l'interruzione anticipata). L'analisi primaria ha dimostrato la superiorità di cabotegravir rispetto a TDF/FTC con un 66% di riduzione del rischio di contrarre un'infezione incidente da HIV, *hazard ratio* (95% CI) 0,34

(0,18, 0,62); ulteriori test hanno evidenziato che una delle infezioni con cabotegravir era prevalente, con una riduzione del 69% del rischio di infezione incidente rispetto a TDF/FTC (vedere Tabella 4).

Tabella 4 Endpoint primario di efficacia: confronto dei tassi di infezioni incidenti da HIV durante la fase randomizzata in HPTN 083 (analisi per intenzione al trattamento modificata, mITT, test virologici retrospettivi estesi)

	Cabotegravir (N=2278)	TDF/FTC (N=2281)	Superiorità <i>P-Value</i>
Anni-persona	3211	3193	
Infezioni incidenti da HIV-1 (tasso di incidenza per 100 anni-persona)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,31 (0,16, 0,58)		p=0,0003

¹ Dopo l'analisi primaria, è stato eseguito un test virologico retrospettivo esteso per caratterizzare meglio il tempo di insorgenza delle infezioni da HIV. Di conseguenza, una delle 13 infezioni incidenti su cabotegravir è stata determinata come infezione prevalente. L'*hazard ratio* originale (95% CI) dell'analisi primaria è 0,34 (0,18, 0,62).

I risultati di tutte le analisi di sottogruppo sono stati consistenti con l'effetto protettivo generale, con un tasso inferiore di infezioni incidenti da HIV-1 osservato per i partecipanti randomizzati al gruppo cabotegravir rispetto ai partecipanti randomizzati al gruppo TDF/FTC (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Tasso di infezioni incidenti da HIV-1 per sottogruppo nello studio HPTN 083 (analisi per intenzione al trattamento modificata, mITT, test virologici retrospettivi estesi)

Sottogruppo	Cabotegravir incidenza per 100 anni-persona	Cabotegravir anni-persona	TDF/FTC incidenza per 100 anni-persona	TDF/FTC anni-persona	Hazard Ratio (95% CI)
Età					
< 30 anni	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 anni	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08, 1,84)
Genere					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
Popolazione (USA)					
Nera	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Non-nera	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
Regione					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07, 0,60)
America Latina	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17, 1,35)
Asia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
Africa	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

MSM= uomini cisgender che hanno rapporti sessuali con uomini

TGW = donne transgender che hanno rapporti sessuali con uomini

HPTN 084

Nello studio HPTN 084, uno studio di superiorità, 3224 donne cisgender sono state randomizzate 1:1 e hanno ricevuto cabotegravir (n=1614) o TDF/FTC (n=1610) come medicinale di studio in cieco fino alla settimana 153.

Al basale, l'età mediana delle partecipanti era di 25 anni, > 99% non erano bianche, > 99% erano donne cisgender e il 49% aveva meno di 25 anni, con un'età massima di 45 anni.

L'endpoint primario era il tasso di infezioni incidenti da HIV tra le partecipanti randomizzate a cabotegravir orale e cabotegravir iniettabile rispetto a TDF/FTC orale (corretto per l'interruzione anticipata). L'analisi primaria ha dimostrato la superiorità di cabotegravir rispetto a TDF/FTC con una riduzione dell'88% del rischio di contrarre un'infezione incidente da HIV-1 *hazard ratio* (95% CI) 0,12 (0,05, 0,31); ulteriori test hanno evidenziato che 1 delle infezioni con cabotegravir era prevalente, con una riduzione del 90% del rischio di infezione incidente da HIV-1 rispetto a TDF/FTC (vedere Tabella 6).

Tabella 6 Endpoint primario di efficacia nello studio HPTN 084: confronto dei tassi di infezioni incidenti da HIV durante la fase randomizzata ((analisi per intenzione al trattamento modificata, mITT, test virologici retrospettivi estesi)

	Cabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Superiorità P-Value
Anni-persona	1960	1946	
Infezioni incidenti da HIV-1 (tasso di incidenza per 100 anni-persona)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,10 (0,04, 0,27)		p< 0,0001

¹ Dopo l'analisi primaria, è stato eseguito un test virologico retrospettivo esteso per caratterizzare meglio il tempo di insorgenza delle infezioni da HIV-1. Di conseguenza, 1 delle 4 infezioni incidenti da HIV-1 nei partecipanti trattati con cabotegravir è stata determinata come infezione prevalente. L'*hazard ratio* originale corretto per l'interruzione precoce (95% CI) dall'analisi primaria è 0,12 (0,05, 0,31).

I risultati delle analisi di sottogruppo pre-pianificate sono stati consistenti con l'effetto protettivo generale, con un tasso inferiore di infezioni incidenti da HIV-1 osservato per i partecipanti randomizzati al gruppo cabotegravir rispetto ai partecipanti randomizzati al gruppo TDF/FTC (vedere Tabella 7).

Tabella 7 Tasso di infezione incidente da HIV-1 per sottogruppo nello studio HPTN 084 ((analisi per intenzione al trattamento modificata, mITT, test virologici retrospettivi estesi)

Sottogruppo	Cabotegravir incidenza per 100 anni-persona	Cabotegravir anni-persona	TDF/FTC incidenza per 100 anni-persona	TDF/FTC anni-persona	HR (95% CI)
Età					
< 25 anni	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03, 0,46)
≥ 25 anni	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02, 0,49)
BMI					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04, 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00, 0,93)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Apretude compresse nei bambini di età inferiore ai 12 anni, per la profilassi dell'infezione da HIV-1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di cabotegravir è simile tra i soggetti sani e quelli con infezione da HIV con lo stesso ADME (*Absorption, distribution, metabolism, and excretion*) osservato in tutte le popolazioni. La variabilità della farmacocinetica di cabotegravir è moderata. Negli studi di Fase I su soggetti sani, il coefficiente di variabilità tra soggetti (CVb) % per AUC, C_{max} e C_{tau} variava dal 26 al 34% negli studi su soggetti sani. La variabilità all'interno del soggetto (CVw%) è inferiore alla variabilità tra i soggetti.

Tabella 8 Parametri farmacocinetici in seguito alla somministrazione di cabotegravir per via orale una volta al giorno- negli adulti

Fase di somministrazione	Regime posologico	Media geometrica (5°, 95° percentile) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/mL)	C _{max} (mcg/mL)	C _{tau} (mcg/mL)
Induzione orale ³	30 mg una volta al giorno	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

¹ I valori dei parametri farmacocinetici (PK) erano basati su stime individuali *post-hoc* dai modelli di PK di popolazione per i soggetti negli studi di trattamento di Fase III.

² tau è l'intervallo di somministrazione: 24 ore per la somministrazione orale.

³ I valori dei parametri farmacocinetici dell'induzione orale rappresentano lo *steady-state*

Assorbimento

Cabotegravir viene assorbito rapidamente dopo la somministrazione orale, con una T_{max} mediana a 3 ore dalla dose per la formulazione in compresse. Con la somministrazione una volta al giorno, lo *steady-state* farmacocinetico viene raggiunto entro 7 giorni.

Cabotegravir può essere somministrato con o senza cibo. La biodisponibilità di cabotegravir è indipendente dal contenuto dei pasti: i pasti ad alto contenuto di grassi hanno aumentato l'AUC_(0-∞) di cabotegravir del 14% e la C_{max} del 14% rispetto alle condizioni a digiuno. Questi aumenti non sono clinicamente significativi.

La biodisponibilità assoluta di cabotegravir non è stata stabilita.

Distribuzione

Cabotegravir è altamente legato (> 99%) alle proteine plasmatiche umane, sulla base dei dati *in vitro*. Dopo somministrazione di compresse per via orale, il volume apparente di distribuzione (V_z/F) medio nel plasma era di 12,3 litri. Negli esseri umani, la stima del volume apparente del compartimento centrale (V_c/F) di cabotegravir nel plasma è stata di 5,27 litri e il volume apparente del compartimento periferico di distribuzione (V_p/F) era di 2,43 litri. Queste stime sul volume, insieme all'ipotesi di elevata biodisponibilità, suggeriscono una certa distribuzione di cabotegravir nello spazio extracellulare.

Cabotegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile dopo una singola iniezione IM da 600 mg, come osservato in uno studio su partecipanti sani (n=15). Le concentrazioni mediane di cabotegravir al giorno 3 (il primo campione di PK tissutale) erano 0,49 µg/mL nel tessuto cervicale, 0,29 µg/mL nel fluido cervicovaginale, 0,37 µg/mL nel tessuto vaginale, 0,32 µg/mL nel tessuto rettale e 0,69 µg/mL nel fluido rettale, che sono superiori alla PA-IC90 *in vitro*.

In vitro, cabotegravir non è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 o del trasportatore di cationi organici (OCT1).

Biotrasformazione

Cabotegravir è metabolizzato principalmente mediante UGT1A1 e, con un componente minoritaria, mediante UGT1A9. Cabotegravir è il principale composto circolante nel plasma, rappresentando > 90% del radiocarbonio totale del plasma. Dopo somministrazione orale nell'uomo, cabotegravir viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo; l'eliminazione renale di cabotegravir immodificato è bassa (< 1% della dose). Il 47 % della dose orale totale viene escreta come cabotegravir immodificato nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo sia dovuto al farmaco non assorbito o all'escrezione biliare del coniugato-glucuronide che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. È stato osservato che cabotegravir è presente nei campioni di bile duodenale. Il metabolita glucuronide era presente anche in alcuni, ma non in tutti, i campioni biliari duodenali. Il 27 % della dose orale totale viene escreta nelle urine, principalmente come metabolita glucuronide (75 % della radioattività urinaria, 20 % della dose totale).

Cabotegravir non è un inibitore clinicamente rilevante dei seguenti enzimi e trasportatori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, e UGT2B17, P-gp, BCRP, *Bile salt export pump* (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, *multidrug and toxin extrusion* (MATE) 1, MATE 2-K, *multidrug resistance protein* (MRP) 2 o MRP4.

Eliminazione

Cabotegravir ha un'emivita terminale media di 41 ore e una clearance apparente (CL/F) di 0,21 L all'ora.

Polimorfismo

In una meta-analisi degli studi condotti su soggetti sani e con infezione da HIV, nei soggetti con un genotipo UGT1A1 che conferiva lento metabolismo a cabotegravir è stato rilevato un aumento medio da 1,3 a 1,5 volte di AUC, C_{max} e C_{tau} di cabotegravir allo *steady-state*, rispetto ai soggetti con genotipi associati a un metabolismo normale UGT1A1. Queste differenze non sono ritenute clinicamente rilevanti. Nei soggetti con polimorfismi UGT1A1 non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazioni speciali

Genere

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante del genere sull'esposizione a cabotegravir, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base al genere.

Etnia

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dell'etnia sull'esposizione a cabotegravir, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base all'etnia.

Body Mass Index (BMI)

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante del BMI sull'esposizione a cabotegravir, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base al BMI.

Adolescenti

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato nessuna differenza clinicamente rilevante nell'esposizione tra i soggetti adolescenti e i soggetti adulti con e senza infezione da HIV-1 dal programma di sviluppo di cabotegravir; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose per gli adolescenti di peso ≥ 35 kg.

Tabella 9 Parametri farmacocinetici dopo somministrazione di cabotegravir per via orale una volta al giorno negli adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni (≥ 35 kg)

Fase di somministrazione	Regime posologico	Media geometrica (5°, 95° percentile) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{tau} ($\mu\text{g/mL}$)
Induzione orale ^c	30 mg una volta al giorno	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

^a I valori dei parametri farmacocinetici (PK) erano basati su stime individuali *post-hoc* da modelli di PK di popolazione sia in una popolazione di adolescenti con infezione da HIV-1 (n=147), di peso compreso tra 35,2 e 98,5 kg sia in una popolazione di adolescenti senza infezione da HIV (n=62), di peso corporeo compreso tra 39,9 e 167 kg.

^b tau è l'intervallo di somministrazione: 24 ore per la somministrazione orale.

^c I valori dei parametri farmacocinetici dell'induzione orale rappresentano lo *steady-state*.

Bambini

La farmacocinetica e le raccomandazioni di dosaggio di cabotegravir nei soggetti pediatrici di età inferiore a 12 anni o di peso inferiore a 35 kg non sono state stabilite.

Anziani

Le analisi di farmacocinetica di popolazione di cabotegravir non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione a cabotegravir. I dati di farmacocinetica di cabotegravir nei soggetti di età > 65 anni sono limitati.

Compromissione renale

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra soggetti con compromissione renale severa (clearance della creatinina da ≥ 15 a < 30 mL/min e non in dialisi) e i corrispondenti soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa (non in dialisi). Cabotegravir non è stato studiato nei pazienti in dialisi.

Compromissione epatica

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra soggetti con compromissione epatica moderata e i corrispondenti soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Grado A o B della classificazione Child-Pugh). L'effetto di una compromissione epatica severa (Grado C della classificazione Child-Pugh) sulla farmacocinetica di cabotegravir non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi e mutagenesi

Cabotegravir non è risultato mutageno o clastogeno usando i test *in vitro* nei batteri e nelle colture cellulari di mammifero e, *in vivo* nei roditori, nel test del micronucleo. Cabotegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto.

Studi di tossicologia riproduttiva

Nessun effetto è stato osservato sulla fertilità maschile o femminile nei ratti trattati con cabotegravir a dosi orali fino a 1000 mg/kg/die (> 20 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo (*Maximum Recommended Human Dose-MRHD*) di 30 mg/die per via orale).

In uno studio di sviluppo embrio-fetale non ci sono stati esiti negativi sullo sviluppo dopo somministrazione orale di cabotegravir a femmine gravide di coniglio fino a una dose tossica per la madre di 2000 mg/kg/giorno (0,66 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD orale) o a femmine gravide di ratto a dosi fino a 1000 mg/kg/die (> 30 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD orale). Nei ratti sono state osservate alterazioni della crescita fetale (diminuzione del peso corporeo) alla dose di 1000 mg/kg/die. Studi su femmine gravide di ratto hanno dimostrato che cabotegravir attraversa la placenta e può essere ritrovato nel tessuto fetale.

Negli studi pre e post-natali nei ratti, cabotegravir induceva in modo riproducibile un ritardo nell'inizio del parto e un aumento del numero dei nati morti e della mortalità neonatale alla dose di 1000 mg/kg/die (> 30 volte l'esposizione negli esseri umani alla MRHD orale). Ad una dose più bassa di 5 mg/kg/die (circa 10 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD orale) cabotegravir non è stato associato con parto ritardato o mortalità neonatale. Negli studi su conigli e ratti non vi è stato alcun effetto sulla sopravvivenza quando i feti sono stati partoriti con taglio cesareo. Dato il tasso di esposizione, la rilevanza per l'uomo è sconosciuta.

Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di cabotegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (26 settimane) e nelle scimmie (39 settimane). Non ci sono stati effetti avversi correlati al medicinale nei ratti o nelle scimmie ai quali era stato somministrato cabotegravir per via orale a dosi fino a 1000 mg/kg/die o 500 mg/kg/giorno, rispettivamente.

In uno studio di tossicità a 14 e 28 giorni nella scimmia, sono stati osservati effetti gastrointestinali (perdita di peso, emesi, feci liquide/sciolte, disidratazione da moderata a severa) ma erano il risultato della somministrazione locale del farmaco (orale) e non della tossicità sistemica.

In uno studio a 3 mesi nei ratti, in cui cabotegravir è stato somministrato per iniezione mensile sottocutanea (SC) (fino a una dose di 100 mg/kg); per iniezione mensile IM (fino a una dose di 75 mg/kg) o per iniezione settimanale SC (dose di 100 mg/kg), non sono stati rilevati effetti avversi e nessuna nuova tossicità di organi bersaglio (ad esposizioni > 49 volte l'esposizione umana alla MRHD della dose di 600 mg IM).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa (E464)
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna particolare modalità di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in HDPE (polietilene ad alta densità), chiusi con chiusura a prova di bambino in polipropilene, con un sigillo ad induzione a caldo in polietilene. Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1760/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italia

Compresse rivestite con film

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. De Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di APRETUDE in uno Stato membro, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del materiale educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Ad integrazione delle attività di routine di minimizzazione dei rischi, il materiale educativo ha lo scopo di mitigare i rischi di sieroconversione dell'HIV, di sviluppo di resistenze e di errori terapeutici, compresa la non aderenza al trattamento nei soggetti che assumono APRETUDE, aumentando la consapevolezza di questi rischi e fornendo informazioni di orientamento ai prescrittori e ai soggetti a rischio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui APRETUDE è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i soggetti a rischio che si prevede prescriveranno e/o utilizzeranno APRETUDE abbiano accesso a/o venga loro fornito il seguente materiale educativo, che comprende quanto segue:

- Guida per i prescrittori
- Guida per i soggetti a rischio
- Check list per i prescrittori
- Scheda di promemoria per i soggetti a rischio

Di seguito sono riportati i messaggi chiave delle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio per APRETUDE per la profilassi pre-esposizione (PrEP).

La guida per i prescrittori deve contenere i seguenti elementi:

- Dettagli sull'uso di APRETUDE per la profilassi pre-esposizione come parte di una strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1, compreso l'uso di altre misure di prevenzione contro l'HIV -1 (come ad esempio, la conoscenza dello stato dell'HIV-1 del soggetto, l'esecuzione regolare di test per altre infezioni sessualmente trasmesse, l'uso del preservativo).
- Promemoria che APRETUDE deve essere usato solo per ridurre il rischio di contrarre l'HIV-1 nei soggetti in cui è confermata la negatività all'HIV.
- Nei soggetti deve essere riconfermata la negatività all'HIV a ogni visita per l'iniezione durante l'assunzione di APRETUDE per la profilassi pre-esposizione.
- Se sono presenti sintomi clinici coerenti con un'infezione virale acuta e si sospetta un'esposizione recente (< 1 mese) all'HIV-1, lo stato di sieropositività all'HIV-1 deve essere riconfermato.
- Dettagli sul potenziale rischio di sviluppo di resistenza ad APRETUDE se un soggetto contrae l'infezione da HIV-1 prima o durante l'assunzione di APRETUDE, o dopo la sospensione di APRETUDE.
- L'importanza di iniziare la terapia antiretrovirale (ART) in caso venga contratta l'infezione da HIV-1 nei soggetti con diagnosi di HIV-1 sospetta o confermata.
- APRETUDE non costituisce un regime ART completo per il trattamento dell'HIV-1 e sono emerse mutazioni di resistenza all'HIV nei soggetti con infezione da HIV-1 non rilevata che assumevano solo APRETUDE.
- Considerazione di forme alternative di PrEP ad azione non prolungata dopo la sospensione di APRETUDE iniettabile per i soggetti che rimangono a rischio di contrarre l'HIV, che devono essere iniziate entro 2 mesi dall'ultima iniezione di APRETUDE.

- Importanza di consigliare periodicamente ai soggetti a rischio di attenersi rigorosamente allo schema di dosaggio di APRETUDE raccomandato/appuntamenti per ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV-1 e il potenziale sviluppo di resistenza.

La check list del prescrittore deve fornire promemoria per le valutazioni e la guida alla visita iniziale e di follow-up, tra cui:

- Test di riconferma dello stato di negatività all'HIV-1 a ogni visita per l'iniezione per ridurre al minimo il rischio di sviluppare resistenza ad APRETUDE.
- Riconfermare lo stato di sieropositività all'HIV-1, se sono presenti sintomi clinici coerenti con un'infezione virale acuta e si sospetta un'esposizione recente (< 1 mese) all'HIV-1.
- Iniziare la terapia antiretrovirale (ART) nei casi in cui si contrae l'HIV-1 nei soggetti con diagnosi sospetta o confermata di HIV-1.
- Discutere e ribadire l'importanza di aderire al programma di dosaggio/appuntamenti raccomandati di APRETUDE per ridurre il rischio di contrarre l'HIV-1 e il potenziale sviluppo di resistenza.
- Riassumere e ripetere che APRETUDE per la profilassi pre-esposizione fa parte di una strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1 che comprende l'uso di altre misure di prevenzione dell'HIV-1 (come ad esempio la conoscenza dello stato dell'HIV-1, l'esecuzione regolare di test per altre infezioni sessualmente trasmesse, l'uso del preservativo).
- Considerare forme alternative di PrEP ad azione non prolungata dopo l'interruzione dell'iniezione di APRETUDE per i soggetti che rimangono a rischio di contrarre l'HIV, che devono essere iniziate entro 2 mesi dall'ultima iniezione di APRETUDE.

La guida per i soggetti a rischio deve contenere i seguenti elementi:

Informazioni importanti che i soggetti a rischio devono conoscere prima, durante e dopo l'interruzione di APRETUDE, includono:

- Requisiti che APRETUDE per la profilassi pre-esposizione sia parte di una strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1 che comprenda l'uso di altre misure di prevenzione dell'HIV-1 (come, ad esempio, la conoscenza dello stato dell'HIV-1 del soggetto, l'esecuzione regolare di test per altre infezioni sessualmente trasmesse, l'uso del preservativo).
- Promemoria che APRETUDE deve essere usato solo per ridurre il rischio di contrarre l'HIV-1 nei soggetti in cui è confermata la negatività all'HIV.
- Nei soggetti deve essere riconfermata la negatività all'HIV a ogni visita per l'iniezione durante l'assunzione di APRETUDE per la profilassi pre-esposizione.
- L'importanza di informare il medico se si sospetta un'esposizione recente (< 1 mese) all'HIV-1.
- APRETUDE da solo non costituisce un regime completo per il trattamento dell'HIV-1.
- Assicurare una stretta aderenza al regime di dosaggio/appuntamento per ridurre il rischio di contrarre l'HIV-1 e il potenziale sviluppo di resistenza.
- Considerare forme alternative di PrEP non a lunga durata d'azione dopo la sospensione di APRETUDE se i soggetti rimangono a rischio di contrarre l'HIV.

La scheda di promemoria per i soggetti a rischio deve contenere i seguenti elementi:

- La data della prossima visita per l'iniezione di APRETUDE
- Un promemoria sull'importanza di una stretta aderenza al regime di dosaggio/appuntamento per ridurre il rischio di contrarre l'HIV 1 e il potenziale sviluppo di resistenza.
- Un promemoria che la profilassi pre-esposizione con APRETUDE fa parte di una strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1 che comprende l'uso di altre misure di prevenzione dell'HIV-1

(come, ad esempio, la conoscenza dello stato dell'HIV-1, l'esecuzione regolare di test per altre infezioni sessualmente trasmesse, l'uso del preservativo).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA-600 MG INIETTABILE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apretude 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
cabotegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 600 mg di cabotegravir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: mannitolo, polisorbato 20, macrogol e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Contiene: 1 flaconcino

Contiene: 25 flaconcini

3 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso intramuscolare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO –600 MG INIETTABILE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Apretude 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
cabotegravir
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA - COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apretude 30 mg compresse rivestite con film
cabotegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di cabotegravir (come sodio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato (vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/23/1760/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

apretude

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE - COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apretude 30 mg compresse rivestite con film
cabotegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di cabotegravir (come sodio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

ViiV Healthcare BV

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/23/1760/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Apretude 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato cabotegravir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Apretude e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Apretude
3. Come viene somministrato Apretude
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apretude
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Apretude e a cosa serve

Apretude contiene il principio attivo cabotegravir. Cabotegravir appartiene ad un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati inibitori dell'integrasi (INI).

Apretude è usato per aiutare a prevenire l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana HIV-1 negli adulti e negli adolescenti che pesano almeno 35 kg, che sono ad alto rischio di contrarre l'infezione. Si tratta della cosiddetta **profilassi pre-esposizione: PrEP** (vedere paragrafo 2). Esso deve essere utilizzato in combinazione con pratiche sessuali sicure, come l'uso del preservativo.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Apretude

Non usi Apretude

- se ha sviluppato una grave eruzione cutanea, desquamazione della pelle, vescicole e/o ulcere in bocca.
- se è **allergico (ipersensibile)** a cabotegravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è **sieropositivo** o non sa di essere sieropositivo. Apretude può solo aiutare a ridurre il rischio di contrarre l'HIV prima che sia infettato. Prima di assumere Apretude, **deve sottoporsi al test** per essere sicuro di essere negativo all'HIV.
- se sta **prendendo uno dei seguenti medicinali**:
 - *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital* (medicinali per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni)
 - *rifampicina o rifapentina* (medicinali per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi).

Questi medicinali riducono l'efficacia di Apretude diminuendo la quantità di Apretude nel sangue.

➔ **Si rivolga al medico** se pensa che queste condizioni la riguardino o se non ne è sicuro.

Avvertenze e precauzioni

La sola assunzione di Apretude può non prevenire l'infezione da HIV.

L'infezione da HIV si diffonde attraverso il contatto sessuale con una persona sieropositiva o attraverso il trasferimento di sangue infetto. Sebbene Apretude riduca il rischio di contrarre l'infezione, è comunque ancora possibile infettarsi con l'HIV mentre sta assumendo questo medicinale.

È necessario adottare altre misure per ridurre ulteriormente il rischio di contrarre l'infezione da HIV:

- **si sottoponga al test** per altre infezioni sessualmente trasmissibili su indicazione del medico. Queste infezioni facilitano l'infezione da HIV;
- **usi il preservativo** quando ha un rapporto sessuale orale o penetrativo;
- non scambi o riutilizzi aghi o altre apparecchiature per l'iniezione o per la somministrazione di farmaci;
- non condivida oggetti personali sui quali potrebbero trovarsi sangue o fluidi corporei (come lamette per rasoio o spazzolini da denti).

Discuta con il medico sulle precauzioni aggiuntive necessarie per ridurre ulteriormente il rischio di contrarre l'infezione da HIV.

Ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV:

Esiste un rischio di resistenza a questo medicinale se contrae l'infezione da HIV. Ciò significa che il medicinale non previene l'infezione da HIV. Per ridurre al minimo questo rischio e per prevenire l'infezione da HIV, è importante che lei:

- **si presenti agli appuntamenti programmati** per ricevere l'iniezione di Apretude. Parli con il medico se sta pensando di interrompere le iniezioni, perché questo può aumentare il rischio di contrarre l'infezione da HIV. Se interrompe o ritarda la somministrazione dell'iniezione di Apretude, è necessario assumere altri medicinali o adottare precauzioni per ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV e probabilmente di sviluppare una resistenza all'HIV.
- **si sottoponga al test per l'HIV** quando il medico lo richiede. È necessario sottoporsi regolarmente al test per assicurarsi di rimanere negativi all'HIV-1 durante l'assunzione di Apretude.
- **informi immediatamente il medico** se pensa di essere stato infettato dall'HIV (potrebbe avere una malattia simile all'influenza). Il medico potrebbe sottoporla ad altri test per assicurarsi che sia ancora negativo all'HIV.

Apretude iniettabile è un medicinale a lunga durata d'azione

Se interrompe le iniezioni di Apretude, cabotegravir rimarrà nel suo organismo fino ad un anno o più dopo l'ultima iniezione, **ma ciò non è sufficiente a proteggerla dal contrarre l'infezione da HIV.**

È importante che lei vada alle visite pianificate per ricevere l'iniezione di Apretude. Parli con il medico se sta pensando di interrompere la PrEP.

Una volta interrotte le iniezioni di Apretude, potrebbe essere necessario assumere altri farmaci per ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV o utilizzare altre precauzioni per il sesso sicuro.

Problemi al fegato

Si rivolga al medico se ha problemi al fegato. Potrebbe essere necessario un monitoraggio più attento (*Vedere anche 'Effetti indesiderati non comuni' nel paragrafo 4*).

Adolescenti

Il medico discuterà della sua salute mentale prima e durante il trattamento con Apretude. Informi il medico se ha problemi di salute mentale. Potrebbe essere necessario un monitoraggio più attento (*vedere anche paragrafo 4*).

Reazione cutanea grave:

Reazioni cutanee che possono mettere in pericolo la vita, quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state segnalate molto raramente in associazione ad Apretude. Interrompa l'assunzione di Apretude e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee.

➔ **Legga le informazioni** al paragrafo 4 di questo foglio (“Possibili effetti indesiderati”).

Reazione allergica

Apretude contiene cabotegravir che è un inibitore dell'integrasi. Gli inibitori dell'integrasi, incluso cabotegravir, possono causare una grave reazione allergica nota come *reazione di ipersensibilità*. È necessario che sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti, in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Apretude.

➔ **Legga le informazioni** in ‘Possibili effetti indesiderati’ nel paragrafo 4 di questo foglio.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è indicato per l'uso nei bambini, né negli adolescenti che pesano meno di 35 kg dal momento che non è stato studiato in tali soggetti.

Altri medicinali e Apretude

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale inclusi anche quelli senza obbligo di prescrizione.

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Apretude o rendere più probabile che lei vada incontro ad effetti indesiderati. Apretude può anche avere effetto sull'attività di altri medicinali.

Apretude non deve essere somministrato con alcuni altri medicinali che possono influenzarne l'attività (vedere ‘Non usi Apretude’ nel paragrafo 2). Questi medicinali comprendono:

- *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital* (medicinali per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni).
- *rifampicina o rifapentina* (medicinali per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi).

Informi il medico se sta prendendo:

- **rifabutina** (per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi). Potrebbe essere necessario ricevere le iniezioni di Apretude più spesso.

➔ **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo questo medicinale. Il medico può decidere che è necessario sottoporla a ulteriori controlli.

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di assumere questo medicinale.

Gravidanza

Apretude non è raccomandato durante la gravidanza. L'effetto di Apretude sulla gravidanza non è noto. Parli con il medico: se potrebbe rimanere incinta, se sta pianificando di avere un bambino o se rimane incinta. Non interrompa le visite programmate per ricevere l'iniezione di Apretude senza consultare il medico. Il medico valuterà il beneficio per lei e il rischio per il suo bambino di iniziare/continuare Apretude.

Allattamento

Non è noto se i componenti di Apretude possano passare nel latte materno. Tuttavia, è possibile che cabotegravir possa ancora passare nel latte materno fino a 12 mesi dopo l'ultima iniezione di Apretude. Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno parli con il medico. Il medico valuterà i benefici e i rischi dell'allattamento al seno per lei e per il suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Apretude può provocare capogiri ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo di attenzione.

➔ **Non guidi veicoli e non usi macchinari** se non è sicuro che il suo stato di vigilanza non sia compromesso.

3. Come viene somministrato Apretude

Questo medicinale viene somministrato mediante iniezione da 600 mg. Un infermiere o un medico le somministrerà Apretude nel muscolo del gluteo.

Prima che le venga somministrato Apretude **deve avere un test negativo dell'HIV**.

Le verrà somministrata la prima e la seconda dose di Apretude a distanza di un mese l'una dall'altra. Dopo la seconda dose, le verrà somministrato Apretude come singola iniezione una volta ogni 2 mesi.

Prima di iniziare il trattamento con le iniezioni di Apretude, lei e il medico potete decidere di assumere prima cabotegravir compresse (il cosiddetto *periodo di avvio orale alla terapia*). Il periodo di avvio alla terapia consente a lei e al medico di valutare se è opportuno procedere con le iniezioni.

Se decide di iniziare il trattamento con le compresse:

- deve prendere una compressa di Apretude da 30 mg una volta al giorno, per circa un mese;
- deve ricevere la prima iniezione lo stesso giorno dell'assunzione dell'ultima compressa o al massimo 3 giorni dopo;
- poi le verrà somministrata un'iniezione ogni 2 mesi.

Schema di iniezione per la somministrazione ogni 2 mesi

Quando	Medicinale
Prima e seconda iniezione, a un mese di distanza	Apretude 600 mg
Terza iniezione in poi, ogni due mesi	Apretude 600 mg

Se le viene somministrata un'iniezione di Apretude di troppo

Un medico o un infermiere le somministrerà questo medicinale, quindi è improbabile che gliene venga somministrato troppo. Se è preoccupato, parli con il medico o l'infermiere e sarà trattato come necessario.

Se salta un'iniezione di Apretude

Contatti immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.

È importante che lei rispetti le visite regolari programmate per ricevere l'iniezione e ridurre il rischio di contrarre l'HIV (vedere paragrafo 2). Parli con il medico se pensa di interrompere Apretude.

Parli con il medico se pensa di non essere in grado di ricevere l'iniezione di Apretude al tempo stabilito. Il medico può consigliarle di prendere le compresse di cabotegravir fino a quando non sarà di nuovo in grado di ricevere l'iniezione di Apretude.

Non smetta di ricevere le iniezioni di Apretude senza il consiglio del medico.

Continui a ricevere iniezioni di Apretude per tutto il tempo indicato dal medico. Non smetta a meno che il medico non glielo consigli. Se smette ed è ancora a rischio di contrarre l'infezione da HIV il medico deve iniziare a somministrare un altro medicinale per la PrEP entro 2 mesi dall'ultima iniezione di Apretude.

Se ha ulteriori dubbi sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Apretude e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno dei seguenti sintomi:

- chiazze rossastre non rilevate, simili a bersagli o circolari sul tronco, spesso con vescicole nel centro, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica). Queste reazioni cutanee che possono mettere in pericolo la vita sono molto rare (possono riguardare **fino a 1 persona su 10 000**).

Reazioni allergiche

Apretude contiene cabotegravir, che è un inibitore dell'integrasi. Gli inibitori dell'integrasi incluso cabotegravir possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità.

Se manifesta uno dei seguenti sintomi:

- eruzione cutanea
- febbre
- stanchezza
- gonfiore, talvolta del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà di respirazione
- dolore muscolare o articolare.

➔ **Si rivolga immediatamente al medico.** Il medico può decidere di effettuare esami per controllare il fegato, i reni o il sangue e può dirle di smettere di prendere Apretude.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- diarrea
- reazioni nel sito di iniezione
 - molto comune: dolore (che raramente può includere una temporanea difficoltà a camminare) e fastidio, una massa indurita o un nodulo
 - comune: arrossamenti (eritema), prurito, gonfiore, calore, intorpidimento (anestesia) o lividi (che può includere scolorimento o un accumulo di sangue sotto la pelle)
 - non comune: accumulo di pus (ascesso)
- sensazione di calore (piressia)
- alterazioni della funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi), rilevato dagli esami del sangue

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- depressione
- ansia
- sogni anormali
- difficoltà a dormire (insonnia)
- capogiri
- nausea
- vomito
- mal di stomaco (dolore addominale)
- flatulenza
- eruzione cutanea
- dolore muscolare (mialgia)
- stanchezza
- sensazione generale di malessere

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- tentato suicidio
- pensieri suicidi (in particolare nei soggetti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)
- reazione allergica (ipersensibilità)
- orticaria
- gonfiore (angioedema), talvolta del viso o della bocca, che causa difficoltà di respirazione
- sonnolenza
- aumento del peso
- sensazione di stordimento, durante o dopo un'iniezione (reazione vasovagale). Questo può portare a svenimento.
- danno del fegato (epatotossicità). I segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi, perdita di appetito, prurito, sensibilità allo stomaco, feci chiare o urine insolitamente scure.
- aumento della bilirubina nel sangue, un prodotto di degradazione dei globuli rossi, rilevato dagli esami del sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico o all'infermiere**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Apretude

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il medico o l'infermiere sono responsabili della corretta conservazione del medicinale.

Non congelare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Apretude

Il principio attivo è cabotegravir.

Ogni flaconcino da 3 mL contiene 600 mg di cabotegravir.

Gli altri eccipienti sono:

Mannitolo (E421)

Polisorbato 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Apretude e contenuto della confezione

Cabotegravir è una sospensione di colore da bianco a rosa pallido, fornita in un flaconcino di vetro marrone con un tappo di gomma e un sigillo in alluminio con un tappo a scatto in plastica.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Paesi Bassi

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Apretude

600 mg

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Cabotegravir

Per uso intramuscolare

Istruzioni per l'uso

3 mL

Informazioni generali

Ad ogni visita è richiesta un'iniezione di cabotegravir 3 mL (600 mg).

Cabotegravir è una sospensione che non necessita di ulteriore diluizione o ricostituzione.

Cabotegravir è solo per uso intramuscolare. Deve essere somministrato in sede glutea.

Nota: si raccomanda la sede ventrogluteale.



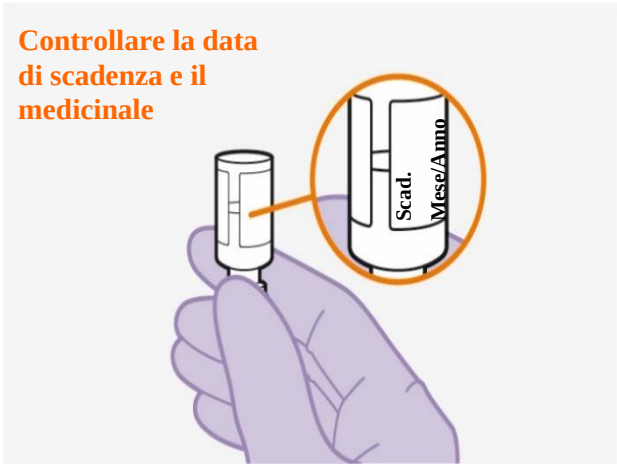
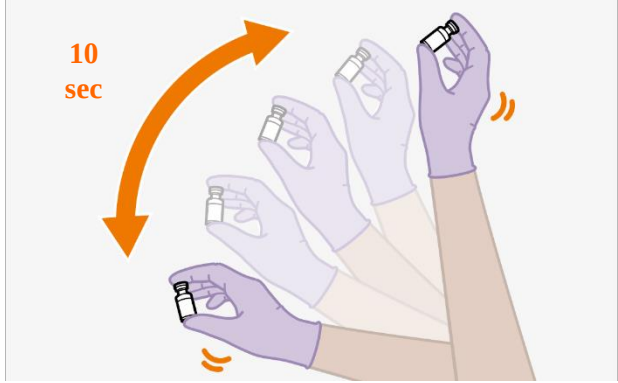
Informazioni per la conservazione

- Le condizioni di conservazione sono indicate sulla confezione.

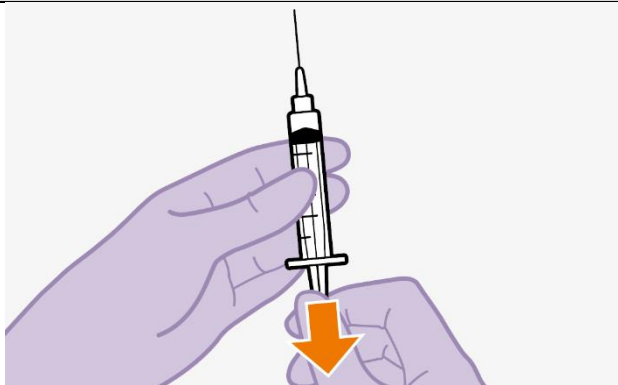
Non congelare.

Per preparare l'iniezione

- 1 siringa Luer-Lock (5 mL)
- 1 ago da aspirazione Luer-Lock o un dispositivo di aspirazione (per aspirare la sospensione)

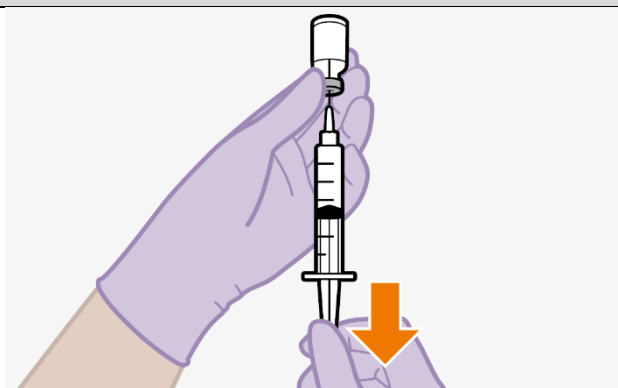
Per somministrare l'iniezione	
1 ago Luer-Lock aggiuntivo (utilizzare l'ago di sicurezza se disponibile) di calibro 23, 1,5 pollici Considerare la corporatura del paziente e usare il giudizio del medico per selezionare la lunghezza dell'ago da iniezione appropriata.	
Avrà anche bisogno	
- Guanti non sterili 2 tamponi imbevuti di alcol 1 compressa di garza - Un contenitore per oggetti appuntiti	
Preparazione	
1. Ispezione del flaconcino	
Controllare la data di scadenza e il medicinale 	- Controllare la data di scadenza. Non usare se la data di scadenza è passata. - Ispezionare il flaconcino. Se si vedono corpi estranei, non usare il medicinale. Nota: Il flaconcino di cabotegravir ha un vetro di color marrone.
2. Agitare energicamente	
10 sec 	- Tenere il flaconcino saldamente e agitare energicamente per 10 secondi interi come illustrato nella figura. - Capovolgere il flaconcino e controllare la risospensione. Deve avere un aspetto uniforme. Se la sospensione non è uniforme, agitare di nuovo il flaconcino. - È normale vedere piccole bolle di aria. - Rimuovere il tappo dal flaconcino. - Passare sul tappo di gomma un tampone imbevuto di alcool. Non permettere che nulla venga in contatto con il tappo di gomma dopo averlo pulito.

3. Preparare la siringa e l'ago



- Continuare a preparare l'iniezione secondo le linee guida locali.
- Esempio: collegare l'ago di aspirazione alla siringa.
- Si raccomanda di iniettare 1 mL di aria nel flaconcino per consentire il prelievo del volume necessario.

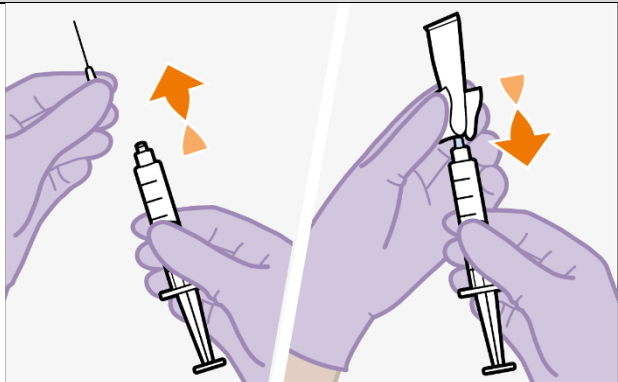
4. Aspirare lentamente la dose



- Capovolgere la siringa e il flaconcino e aspirare lentamente tutto il liquido possibile nella siringa. Potrebbe esserci più liquido nel flaconcino della dose necessaria.

Nota: Controllare che la sospensione sia uniforme e di colore da bianco a rosa.

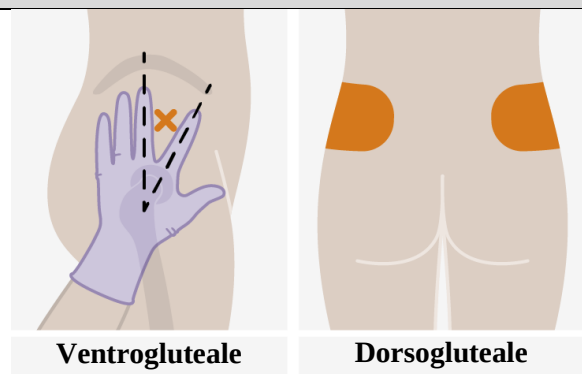
5. Attaccare l'ago da iniezione



- Aprire la custodia dell'ago in modo da esporne solo la base.
- Tenendo la siringa in posizione verticale, inserirla saldamente nell'ago.
- Attaccare l'ago.
- Rimuovere la custodia dall'ago.

Iniezione

6. Preparare la sede dell'iniezione

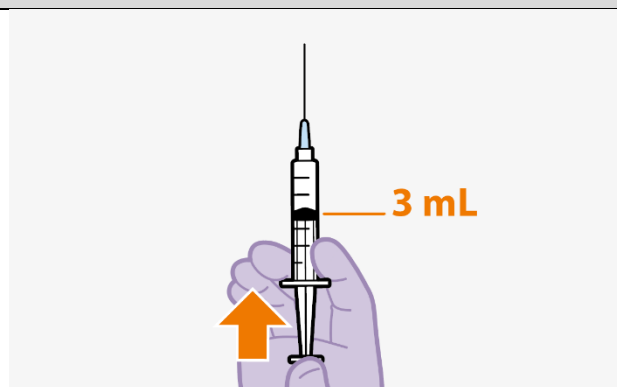


Le iniezioni devono essere somministrate in sede glutea. Scegliere tra le seguenti aree dove praticare l'iniezione:

- ventrogluteale (raccomandata)
- dorsogluteale (quadrante superiore esterno)

Nota: solo per uso intramuscolare in sede glutea.
Non iniettare in vena.

7. Rimuovere il liquido in eccesso



- Togliere il cappuccio dell'ago.
- Tenere la siringa con l'ago puntato verso l'alto. Premere lo stantuffo fino all'indicazione della dose di 3 mL per rimuovere il liquido in eccesso ed eventuali bolle d'aria.

Nota: Disinfettare il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol. Lasciare asciugare la pelle all'aria prima di proseguire.

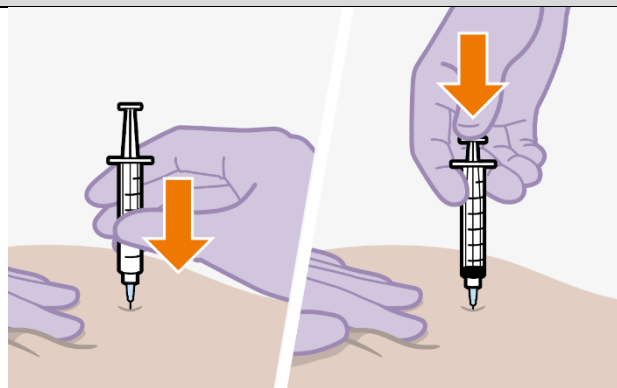
8. Tendere la cute



Utilizzare la tecnica di iniezione del tratto z per ridurre al minimo il rischio di fuoriuscita di medicinale dal sito di iniezione.

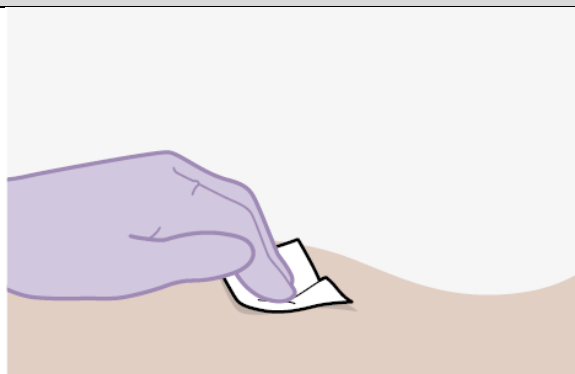
- Tendere con decisione la cute che copre il sito di iniezione, spostandola di circa un pollice (2,5 cm).
- Mantenere la cute in questa posizione per praticare l'iniezione.

9. Iniettare la dose



- Inserire l'ago per l'intera lunghezza o per una profondità sufficiente a raggiungere il muscolo.
- Continuando a tenere la cute ben tesa, premere lentamente lo stantuffo fino in fondo.
- Assicurarsi che la siringa sia vuota.
- Estrarre l'ago e rilasciare immediatamente la cute tesa.

10. Esaminare la sede di iniezione



- Applicare una pressione sul sito di iniezione utilizzando una compressa di garza.
 - In caso di sanguinamento, si può applicare un cerotto.
 - Smaltire aghi, siringa e flaconcino secondo le disposizioni locali in materia di salute e sicurezza.
- Non** massaggiare l'area.

Domande e risposte

1. Se la confezione è stata conservata in frigorifero, è sicuro riscaldare il flaconcino più rapidamente per portarlo a temperatura ambiente?

È necessario attendere almeno 15 minuti prima di effettuare l'iniezione per consentire al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente.

La cosa migliore da fare è lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente in modo naturale. Tuttavia, è possibile utilizzare il calore delle mani per accelerare il tempo di riscaldamento, assicurandosi tuttavia che la temperatura del flaconcino non superi i 30°C.

Non utilizzare nessun altro metodo di riscaldamento.

2. Per quanto tempo il medicinale può rimanere nella siringa?

È preferibile iniettare il medicinale (a temperatura ambiente) il prima possibile dopo averlo prelevato. Tuttavia, il medicinale può rimanere nella siringa fino a 2 ore prima di essere iniettato.

Se il medicinale rimane nella siringa per più di 2 ore, la siringa riempita e l'ago devono essere scartati.

3. Perché è necessario iniettare dell'aria nel flaconcino?

L'introduzione di 1 mL di aria nel flaconcino facilita la successiva aspirazione della dose nella siringa.

Senza l'aria, parte del liquido può involontariamente refluire nel flaconcino, lasciando nella siringa una quantità di medicinale inferiore a quella necessaria.

4. Perché l'approccio di somministrazione raccomandato è quello ventrogluteale?

L'approccio ventrogluteale, nel muscolo gluteo medio, è raccomandato perché questa zona si trova lontano dai nervi e dai vasi sanguigni principali. L'approccio dorso-gluteale nel muscolo gluteo massimo è accettabile, se preferito dall'operatore sanitario. L'iniezione non deve essere somministrata in nessuna altra sede.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Apretude 30 mg compresse rivestite con film cabotegravir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Apretude e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Apretude
3. Come prendere Apretude
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apretude
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Apretude compresse e a cosa serve

Apretude contiene il principio attivo cabotegravir. Cabotegravir appartiene ad un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati inibitori dell'integrasi (INI).

Apretude è usato per aiutare a prevenire l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana HIV-1 negli adulti e negli adolescenti che pesano almeno 35 kg, che sono ad alto rischio di contrarre l'infezione. Si tratta della cosiddetta **profilassi pre-esposizione: PrEP** (vedere paragrafo 2). Esso deve essere utilizzato in combinazione con pratiche sessuali sicure, come l'uso del preservativo.

Il medico può consigliarla di assumere Apretude compresse prima che le venga somministrata l'iniezione di Apretude per la prima volta (il cosiddetto periodo di *avvio orale alla terapia*, vedere paragrafo 3).

Se è in trattamento con le iniezioni di Apretude, ma non è in grado di ricevere l'iniezione, il medico può anche consigliarla di prendere le compresse di Apretude, fino a quando non potrà ricevere di nuovo l'iniezione (vedere paragrafo 3).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Apretude compresse

Non usi Apretude

- se ha sviluppato una grave eruzione cutanea, desquamazione della pelle, vescicole e/o ulcere in bocca.
- se è **allergico (ipersensibile)** a cabotegravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- se è **sieropositivo** o non sa di essere sieropositivo. Apretude può solo aiutare a ridurre il rischio di contrarre l'HIV prima che sia infettato. Prima di assumere Apretude, **deve sottoporsi al test** per essere sicuro di essere negativo all'HIV.
- se sta **prendendo uno di questi medicinali**:
 - *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital* (medicinali per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni).
 - *rifampicina o rifapentina* (medicinali per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi).

Questi medicinali riducono l'efficacia di Apretude diminuendo la quantità di Apretude nel sangue.

➔ **Si rivolga al medico** se pensa che queste condizioni la riguardino o se non ne è sicuro.

Avvertenze e precauzioni

La sola assunzione di Apretude può non prevenire l'infezione da HIV.

L'infezione da HIV si diffonde attraverso il contatto sessuale con una persona sieropositiva o attraverso il trasferimento di sangue infetto. Sebbene Apretude riduca il rischio di contrarre l'infezione, è comunque ancora possibile infettarsi con l'HIV mentre sta assumendo questo medicinale.

È necessario adottare altre misure per ridurre ulteriormente il rischio di contrarre l'infezione da HIV:

- **si sottoponga al test** per altre infezioni sessualmente trasmissibili su indicazione del medico. Queste infezioni facilitano l'infezione da HIV;
- **usi il preservativo** quando ha un rapporto sessuale orale o penetrativo;
- non scambi o riutilizzi aghi o altre apparecchiature per l'iniezione o per la somministrazione di farmaci;
- non condivida oggetti personali sui quali potrebbero trovarsi sangue o fluidi corporei (come lamette per rasoio o spazzolini da denti).

Discuta con il medico delle ulteriori precauzioni necessarie per ridurre ancora di più il rischio di contrarre l'infezione da HIV.

Ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV:

Esiste un rischio di resistenza a questo medicinale se contrae l'infezione da HIV. Ciò significa che il medicinale non previene l'infezione da HIV. Per ridurre al minimo questo rischio e per prevenire l'infezione da HIV, è importante che lei:

- **prenda Apretude compresse ogni giorno** per ridurre il rischio, non solo quando si pensa di essere a rischio di contrarre l'infezione da HIV. Non salti nessuna dose di Apretude o non smetta di assumerlo. La mancata assunzione delle dosi può aumentare il rischio di contrarre l'infezione da HIV.
- **si sottoponga al test per l'HIV** quando il medico lo richiede. È necessario sottoporsi regolarmente al test per assicurarsi di rimanere negativi all'HIV-1 durante l'assunzione di Apretude.
- **informi immediatamente il medico** se pensa di poter essere stato infettato dall'HIV (potrebbe avere una malattia simile all'influenza). Il medico potrebbe sottoporla ad altri test per assicurarsi che sia ancora negativo all'HIV.

Problemi al fegato

Si rivolga al medico se ha problemi al fegato. Potrebbe essere necessario un monitoraggio più attento (*Vedere anche 'Effetti indesiderati non comuni' nel paragrafo 4*).

Adolescenti

Il medico discuterà della sua salute mentale prima e durante il trattamento con Apretude. Informi il medico se ha problemi di salute mentale. Potrebbe essere necessario un monitoraggio più attento (*vedere anche paragrafo 4*).

Reazione cutanea grave:

Reazioni cutanee che possono mettere in pericolo la vita, quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state segnalate molto raramente in associazione ad Apretude. Interrompa l'assunzione di Apretude e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee.

➔ **Legga le informazioni** al paragrafo 4 di questo foglio (“Possibili effetti indesiderati”).

Reazione allergica

Apretude contiene cabotegravir, che è un inibitore dell'integrasi. Gli inibitori dell'integrasi incluso cabotegravir possono causare una grave reazione allergica nota come *reazione di ipersensibilità*. È necessario che sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti, in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Apretude.

➔ **Legga le informazioni** in ‘Possibili effetti indesiderati’ nel paragrafo 4 di questo foglio.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è indicato per l'uso nei bambini, né negli adolescenti di età inferiore ai 12 anni o che pesano meno di 35 kg, dal momento che non è stato studiato in tali soggetti.

Altri medicinali e Apretude

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale inclusi anche quelli senza obbligo di prescrizione.

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Apretude o rendere più probabile che lei vada incontro ad effetti indesiderati. Apretude può anche avere effetto sull'attività di altri medicinali.

Apretude non deve essere somministrato con alcuni altri medicinali che possono influenzarne l'attività (vedere ‘Non usi Apretude’ nel paragrafo 2). Questi medicinali comprendono:

- *carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoina* (medicinali per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
- *rifampicina o rifapentina* (medicinali per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi).

Informi il medico se sta prendendo:

- **antiacidi** (medicinali per trattare la cattiva digestione e il bruciore di stomaco). Gli antiacidi possono impedire l'assorbimento di Apretude compresse da parte dell'organismo. **Non prenda questi medicinali** nelle 2 ore precedenti l'assunzione di Apretude o per almeno 4 ore dopo averlo preso.
- ➔ **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo questi medicinali. Il medico può decidere che è necessario sottoporla a ulteriori controlli.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Apretude non è raccomandato durante la gravidanza. L'effetto di Apretude sulla gravidanza non è noto. Parli con il medico: se potrebbe rimanere incinta, se sta pianificando di avere un bambino o se rimane incinta. Il medico valuterà il beneficio per lei e il rischio per il suo bambino di iniziare/continuare Apretude.

Allattamento

Non è noto se i componenti di Apretude possano passare nel latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno deve parlarne con il medico il prima possibile. Il medico valuterà i benefici e i rischi dell'allattamento al seno per lei e per il suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Apretude può provocare capogiri ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo di attenzione.

➔ **Non guidi veicoli e non usi macchinari** se non è sicuro che il suo stato di vigilanza non sia compromesso.

Apretude contiene lattosio

Se le è stato detto dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, parli con il medico prima di prendere questo medicinale.

Apretude contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, per cui è essenzialmente "senza sodio".

3 Come prendere Apretude

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prima di prendere Apretude **deve avere un test negativo dell'HIV**.

Quando inizia il trattamento con le iniezioni di Apretude, lei e il medico potete decidere di iniziare il trattamento prima con le compresse di cabotegravir per un periodo di avvio orale alla terapia. Ciò consente al medico di valutare se è opportuno procedere con le iniezioni.

Se decide di iniziare il trattamento con le compresse per l'avvio orale alla terapia:

- deve prendere una compressa di Apretude da 30 mg una volta al giorno, per circa un mese;
- **dopo un mese di terapia con le compresse**, deve ricevere la prima iniezione lo stesso giorno dell'assunzione dell'ultima compressa o al massimo 3 giorni dopo;
- poi le verrà somministrata un'iniezione ogni 2 mesi.

Schema di avvio orale alla terapia

Quando	Medicinale
Mese 1	Apretude 30 mg compressa una volta al giorno
Al mese 2 e al mese 3	Apretude 600 mg iniezione una volta al mese
Mese 5 in poi	Apretude 600 mg iniezione ogni due mesi

Se non può ricevere l'iniezione di Apretude, il medico può raccomandarle di prendere Apretude compresse fino a quando non potrà ricevere di nuovo un'iniezione.

Come prendere le compresse

Le compresse di Apretude devono essere ingerite con una piccola quantità di acqua. Esse possono essere assunte con o senza cibo.

Non prenda antiacidi (medicinali per trattare la cattiva digestione e il bruciore di stomaco) nelle 2 ore precedenti l'assunzione della compressa di Apretude o per almeno 4 ore dopo averla presa, in quanto ciò può impedire l'assorbimento delle compresse di Apretude da parte dell'organismo e renderne minore l'efficacia.

Se prende più Apretude di quanto deve

Se prende troppe compresse di Apretude, **contatti il medico o il farmacista per un consiglio** e riceverà il trattamento necessario. Se possibile, mostri loro il flacone di Apretude compresse.

Se dimentica di prendere Apretude

Se si accorge di aver dimenticato di prendere Apretude entro 12 ore dall'orario in cui lo assume solitamente, prenda la compressa dimenticata il prima possibile. Se se ne accorge dopo 12 ore, salti quella dose e prenda la dose successiva, come sempre.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se vomita entro 4 ore dopo l'assunzione di Apretude, prenda un'altra compressa. Se vomita più di 4 ore dopo l'assunzione di Apretude, non ha bisogno di prendere un'altra compressa fino alla prossima dose programmata.

Non smetta di prendere Apretude senza il consiglio del medico

Prenda Apretude per tutta la durata prescritta dal medico. Non interrompa il trattamento a meno che non glielo indichi il medico.

Se ha ulteriori dubbi sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Apretude e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno dei seguenti sintomi:

- chiazze rossastre non rilevate, simili a bersagli o circolari sul tronco, spesso con vescicole nel centro, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica). Queste reazioni cutanee che possono mettere in pericolo la vita sono molto rare (possono riguardare **fino a 1 persona su 10 000**).

Reazioni allergiche

Apretude contiene cabotegravir, che è un inibitore dell'integrasi. Gli inibitori dell'integrasi incluso cabotegravir possono causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità.

Se manifesta uno dei seguenti sintomi:

- eruzione cutanea
- *febbre*
- *stanchezza*
- gonfiore, talvolta del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà di respirazione
- dolore muscolare o articolare.

➔ **Si rivolga immediatamente al medico.** Il medico può decidere di effettuare esami per controllare il fegato, i reni o il sangue e può dirle di smettere di prendere Apretude.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- diarrea
- sensazione di calore (*piressia*)
- alterazioni della funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi), rilevato dagli esami del sangue

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- depressione
- ansia
- sogni anormali
- difficoltà a dormire (insonnia)
- capogiri
- nausea
- vomito
- mal di stomaco (dolore addominale)
- flatulenza
- eruzione cutanea
- dolore muscolare (mialgia)
- stanchezza
- sensazione generale di malessere

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- tentato suicidio e pensieri suicidi (in particolare nei soggetti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)
- reazione allergica (ipersensibilità)
- orticaria
- gonfiore (angioedema), talvolta del viso o della bocca, che causa difficoltà di respirazione
- sonnolenza
- aumento del peso
- danno del fegato (epatotossicità). I segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi, perdita di appetito, prurito, sensibilità allo stomaco, feci chiare o urine insolitamente scure)
- aumento della bilirubina nel sangue, un prodotto di degradazione dei globuli rossi, rilevato dagli esami del sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico o all'infermiere**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Apretude compresse

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede nessuna temperatura specifica di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Apretude

Il principio attivo è cabotegravir. Ogni compressa contiene 30 mg di cabotegravir.

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (E460)

Ipromellosa (E464)

Sodio amido glicolato

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)

Titanio biossido (E171)

Macrogol (E1521)

Descrizione dell'aspetto di Apretude e contenuto della confezione

Apretude compresse rivestite con film sono compresse di colore bianco, ovali, rivestite con film con inciso, su un lato, il codice 'SV CTV'.

Le compresse rivestite con film sono fornite in flaconi muniti di chiusura a prova di bambino.

Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Paesi Bassi

Produttore

Glaxo Wellcome, S.A.

Avenida De Extremadura, 3

Aranda De Duero

Burgos 09400

Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.