

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Apretude 600 mg suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 600 mg de cabotegravir em 3 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável de libertação prolongada.
Suspensão branca a rosa claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Apretude é indicado em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição (PrPE) para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos e adolescentes de elevado risco, que pesem pelo menos 35 kg (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Apretude deve ser prescrito por um profissional de saúde experiente na gestão da PrPE ao VIH.

Cada injeção deve ser administrada por um profissional de saúde.

Os indivíduos devem ser testados para o VIH-1 antes de iniciarem cabotegravir e em cada injeção subsequente de cabotegravir (ver secção 4.3). O teste combinado de antígeno/anticorpo, bem como o teste baseado em RNA VIH, devem ser ambos negativos. Os médicos prescritores são aconselhados a realizar ambos os testes mesmo que o resultado do teste baseado em RNA VIH esteja disponível após a injeção de cabotegravir. Se a estratégia combinada que inclui ambos os testes não estiver disponível, os testes devem seguir as orientações locais.

Antes de iniciar Apretude, os indivíduos devem ser cuidadosamente selecionados para concordarem com o esquema posológico necessário e aconselhados sobre a importância da adesão às visitas agendadas para administração da dose, para ajudar a reduzir o risco de contrair infeção por VIH-1.

O médico e o indivíduo poderão decidir utilizar os comprimidos de cabotegravir como introdução oral antes da iniciação de Apretude injetável para avaliar a tolerabilidade ou poderão avançar diretamente para as injeções de Apretude (ver Tabela 1 e Tabela 2 para recomendações posológicas).

Posologia

Introdução oral

Consultar o RCM de Apretude comprimidos orais para informações sobre a introdução oral.

Injeção

Injeções de iniciação

A dose inicial recomendada é uma injeção intramuscular única de 600 mg. Se tiver sido utilizada introdução oral, a primeira injeção deve ser planeada para o último dia da introdução oral ou no prazo de 3 dias subsequentes.

Um mês depois, deve ser administrada uma segunda injeção intramuscular de 600 mg. Os indivíduos podem receber a segunda injeção de iniciação de 600 mg até 7 dias antes ou após a data de administração agendada.

Injeções de continuação – 2 meses de intervalo

Após a segunda injeção de iniciação, a dose recomendada para injeção de continuação em adultos é uma injeção intramuscular única de 600 mg administrada de 2 em 2 meses. Os indivíduos podem receber injeções até 7 dias antes ou após a data da injeção agendada.

Tabela 1 Esquema posológico intramuscular recomendado

	Injeções de iniciação (um mês de intervalo)	Injeções de continuação (2 meses de intervalo)
Medicamento	Direto para a injeção: meses 1 e 2 ou Após introdução oral: meses 2 e 3	Dois meses após a última injeção de iniciação e em seguida de 2 em 2 meses
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Doses esquecidas

Os indivíduos que faltem a uma consulta de injeção agendada devem ser reavaliados, para garantir que o recomeço da PrPE continua a ser adequado.

Caso não seja possível evitar um atraso superior a 7 dias da data de injeção agendada, será considerada uma dose esquecida, por isso, podem ser utilizados os comprimidos de cabotegravir 30 mg uma vez por dia, por um período de até dois meses, para substituir a consulta de injeção agendada. A primeira dose do tratamento oral deve ser tomada aproximadamente dois meses (+/- 7 dias) após a última injeção de cabotegravir. Recomenda-se um regime de PrPE alternativo para PrPE oral de duração superior a dois meses.

A administração injetável deve ser retomada no dia em que termina a administração oral ou no prazo de 3 dias, conforme recomendado na Tabela 2.

Tabela 2 Recomendações posológicas para administração da injeção após injeções esquecidas ou após PrPE oral para substituir uma injeção

Doses Esquecidas	
Tempo desde a última injeção	Recomendação
Se a segunda injeção for esquecida e o tempo desde a primeira injeção for:	
≤ 2 meses	Administrar uma injeção de 600 mg assim que possível e continuar com o esquema posológico de injeção de 2 em 2 meses.

> 2 meses	Reiniciar o tratamento do indivíduo com uma injeção de iniciação de 600 mg, seguida de uma segunda injeção de iniciação de 600 mg um mês depois. Depois, seguir o esquema posológico de injeção de 2 em 2 meses.
Se a terceira injeção ou as subsequentes forem esquecidas e o tempo desde a injeção anterior for:	
≤ 3 meses	Administrar uma injeção de 600 mg assim que possível e continuar com o esquema posológico de injeção de 2 em 2 meses.
> 3 meses	Reiniciar o tratamento do indivíduo com uma injeção de iniciação de 600 mg, seguida de uma segunda injeção de iniciação de 600 mg um mês depois. Depois, seguir o esquema posológico de injeção de 2 em 2 meses.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos idosos. Os dados disponíveis sobre a utilização de cabotegravir em indivíduos com 65 anos ou mais são limitados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (pontuação de Child-Pugh A ou B). O cabotegravir não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (pontuação de Child-Pugh C [ver secção 5.2.]). O cabotegravir deve ser utilizado com precaução se administrado a um indivíduo com compromisso hepático grave.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos com compromisso renal ligeiro a grave ($CrCl < 30$ ml/min e não sujeitos a diálise [ver secção 5.2.]). O cabotegravir não foi estudado em indivíduos com doença renal em fase terminal em terapia de substituição renal. Uma vez que a ligação de cabotegravir às proteínas é superior a 99%, não é expectável que a diálise altere as exposições de cabotegravir. O cabotegravir deve ser utilizado com precaução se administrado a um doente em terapia de substituição renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia do cabotegravir em crianças e adolescentes com menos de 35 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para administração por via intramuscular. As injeções têm de ser administradas nas regiões ventroglútea (recomendada porque está localizada longe dos principais nervos e vasos sanguíneos) ou dorsoglútea.

Deve tomar-se precaução para evitar a injeção inadvertida num vaso sanguíneo.

Assim que a suspensão tenha sido retirada para a seringa, a injeção deve ser administrada o mais rapidamente possível, mas pode permanecer na seringa durante até 2 horas. Se o medicamento permanecer na seringa por mais de 2 horas, a seringa cheia e a agulha devem ser descartadas.

Ao administrar Apetude injetável, os profissionais de saúde devem ter em consideração o Índice de Massa Corporal (IMC) do indivíduo, para garantir que o comprimento da agulha é suficiente para atingir o músculo glúteo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Indivíduos com estatuto serológico para o VIH-1 desconhecido ou positivo (ver secções 4.2 e 4.4).

Utilização concomitante com rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína ou fenobarbital (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Estratégia global para prevenção da infeção por VIH-1

Apretude pode nem sempre ser eficaz na prevenção da infeção por VIH-1 (ver secção 5.1). As concentrações de cabotegravir associadas com atividade antiviral significativa ($> 4x$ *Protein Adjusted-Inhibitory Concentration*, PA-IC90, ver secção 5.2) são atingidas e mantidas durante horas após a iniciação da introdução oral e durante 7 dias após a primeira injeção (sem introdução oral). O tempo exato desde a iniciação de Apretude para PrPE ao VIH-1 até à proteção máxima contra infeção por VIH-1 é desconhecido.

Apretude deve ser utilizado para PrEP como parte de uma estratégia global para prevenção da infeção por VIH-1, incluindo a utilização de outras medidas de prevenção do VIH-1 (por exemplo, conhecimento do estatuto serológico para o VIH-1, testes regulares a outras infeções sexualmente transmissíveis, utilização de preservativo).

Apretude só deve ser utilizado para reduzir o risco de contrair o VIH-1 em indivíduos que se tem a certeza serem VIH-1 negativo (ver secção 4.3). Deve-se reconfirmar se os indivíduos são VIH-1 negativo a cada injeção subsequente de Apretude. O teste combinado de antígeno/anticorpo bem como o teste baseado em RNA VIH, devem ser ambos negativos. Os médicos prescritores são aconselhados a realizar ambos os testes mesmo que o resultado do teste baseado em RNA VIH esteja disponível após a injeção de cabotegravir. Se a estratégia combinada que inclui ambos os testes não estiver disponível, os testes devem seguir as orientações locais, durante a toma de Apretude.

Se estiverem presentes sintomas clínicos consistentes com infeção viral aguda e existirem suspeitas de exposições recentes (< 1 mês) ao VIH-1, o estatuto serológico para o VIH-1 deve ser novamente confirmado.

Potencial risco de resistência

Existe um risco potencial de desenvolver resistência ao cabotegravir se um indivíduo contrair VIH-1 antes, durante a toma de Apretude ou após a interrupção de Apretude (ver Propriedades de libertação prolongada de Apretude injetável). Para minimizar este risco, é essencial confirmar o estatuto serológico para o VIH-1 negativo em cada injeção subsequente de Apretude. O teste combinado de antígeno/anticorpo bem como o teste baseado em RNA VIH, devem ser ambos negativos. Os médicos prescritores são aconselhados a realizar ambos os testes mesmo que o resultado do teste baseado em RNA VIH esteja disponível após a injeção de cabotegravir. Se a estratégia combinada que inclui ambos os testes não estiver disponível, os testes devem seguir as orientações locais.

Os indivíduos diagnosticados com VIH-1 devem iniciar imediatamente terapêutica antirretrovírica (TAR).

Apretude em monoterapia não constitui um regime completo para o tratamento do VIH-1 e surgiram mutações de resistência para o VIH-1 em alguns indivíduos com infeção por VIH-1 indetetável que estavam a tomar apenas Apretude.

Importância da adesão

Os indivíduos devem ser periodicamente aconselhados a cumprir rigorosamente a introdução oral recomendada e o esquema posológico de injeção para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 e o potencial desenvolvimento de resistência.

Propriedades de libertação prolongada de Apretude injetável

Podem permanecer concentrações residuais de cabotegravir na circulação sistémica de indivíduos durante períodos prolongados (até 12 meses ou mais), por isso, as características de libertação prolongada de Apretude injetável devem ser tidas em consideração quando o medicamento é interrompido e são tomadas formas alternativas de PrPE de ação não prolongada, enquanto ou em qualquer momento em que o risco de adquirir VIH esteja presente nos meses após a interrupção de Apretude (ver secção 5.2).

Os profissionais de saúde devem discutir a relação risco-benefício da utilização de Apretude com indivíduos em idade fértil ou durante a gravidez (ver secção 4.6).

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em associação com inibidores da integrase, incluindo cabotegravir. Estas reações foram caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo fígado danificado. Apretude e outros medicamentos suspeitos devem ser imediatamente interrompidos caso se desenvolvam sinais ou sintomas de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitado a, erupção cutânea grave, ou erupção cutânea acompanhada por febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia ou angioedema). Deve monitorizar-se o estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas, e deve ser iniciada terapêutica adequada (ver secções 4.2, Propriedades de libertação prolongada de Apretude injetável e 4.8).

Hepatotoxicidade

Foi notificada hepatotoxicidade num número limitado de indivíduos a receber cabotegravir com ou sem doença hepática pré-existente conhecida (ver secção 4.8). A administração de cabotegravir como introdução oral foi utilizada em estudos clínicos para ajudar a identificar os indivíduos que possam estar em risco de hepatotoxicidade.

Recomenda-se a monitorização clínica e laboratorial e Apretude deve ser interrompido se se confirmar hepatotoxicidade, e os indivíduos devem ser tratados conforme clinicamente indicado (ver Propriedades de libertação prolongada de Apretude injetável).

Adolescentes

Foi notificada ideação suicida e tentativa de suicídio com cabotegravir, principalmente em doentes com doença psiquiátrica pré-existente (ver secção 4.8). Apesar dos estudos clínicos não terem demonstrado aumento da incidência de doença psiquiátrica em adolescentes em comparação com indivíduos adultos, dada a vulnerabilidade da população adolescente, os adolescentes devem ser aconselhados antes da prescrição e periodicamente enquanto recebem Apretude e tratados conforme clinicamente indicado.

Interações medicamentosas

Deve tomar-se precaução ao prescrever Apretude injetável com medicamentos que possam reduzir a sua exposição (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de cabotegravir

O cabotegravir é metabolizado principalmente pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 e, em menor grau, pela UGT1A9. É expectável que os medicamentos que são indutores potentes da UGT1A1 ou UGT1A9 diminuam as concentrações plasmáticas de cabotegravir, originando falta de eficácia (ver secção 4.3 e Tabela 3 abaixo). Em metabolizadores fracos da UGT1A1, representando uma inibição clínica máxima de UGT1A1, a AUC, C_{max} e C_{tau} médias de cabotegravir oral aumentaram até 1,5 vezes. Não são recomendados ajustes posológicos para Apetude na presença de inibidores da UGT1A1.

O cabotegravir é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), contudo, devido à sua elevada permeabilidade, não se espera qualquer alteração na absorção quando coadministrado com inibidores da gp-P ou BCRP.

Efeito de cabotegravir na farmacocinética de outros medicamentos

In vivo, o cabotegravir não teve efeito no midazolam, um substrato do citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, o cabotegravir não induziu CYP1A2, CYP2B6, ou CYP3A4.

In vitro, o cabotegravir inibiu os transportadores aniónicos orgânicos (OAT) 1 ($CI_{50}=0,81 \mu M$) e OAT3 ($CI_{50}=0,41 \mu M$). Como tal, aconselha-se precaução na administração concomitante com fármacos do substrato OAT1/3 com índice terapêutico estreito (por exemplo, metotrexato).

Com base no perfil de interação medicamentosa *in vitro* e clínica, não é expectável que o cabotegravir altere as concentrações de outros medicamentos antirretrovíricos, incluindo inibidores da protease, análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, inibidores da integrase, inibidores de fusão e ibalizumab.

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com cabotegravir injetável. Os dados de interações medicamentosas fornecidos na Tabela 3 foram obtidos em estudos com cabotegravir oral (aumento está indicado como “↑”, redução como “↓”, sem alteração como “↔”, área sobre a concentração *versus* curva de tempo como “AUC”, concentração máxima observada como “ C_{max} ”, concentração no final do intervalo entre as doses como “ C_{τ} ”).

Tabela 3 Interações Medicamentosas

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração média geométrica (%)	Recomendações relativas à administração concomitante
<i>Medicamentos antirretrovíricos VIH-1</i>		
Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	A etravirina não alterou significativamente a concentração plasmática de cabotegravir. Não é necessário ajuste posológico de Apetude ao iniciar as injeções após a utilização de etravirina.
Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_{τ} ↓ 8%	A rilpivirina não alterou significativamente a concentração plasmática de cabotegravir ou vice-versa. Não é necessário ajuste posológico de Apetude ou rilpivirina quando coadministrados.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina Oxcarbazepina	Cabotegravir ↓	Os indutores metabólicos podem reduzir significativamente a concentração plasmática de

Fenitoína Fenobarbital		cabotegravir. A utilização concomitante é contraindicada (ver secção 4.3).
<i>Antituberculosos</i>		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	A rifampicina reduziu significativamente a concentração plasmática de cabotegravir, o que pode resultar na perda de efeito terapêutico. Não foram estabelecidas recomendações posológicas para a coadministração de Apretude com rifampicina e a sua coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	A rifapentina pode reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de cabotegravir. A utilização concomitante é contraindicada (ver secção 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Quando a rifabutina é iniciada antes ou concomitantemente com a primeira injeção de iniciação de cabotegravir, o esquema posológico recomendado de cabotegravir é uma injeção de 600 mg seguida de uma segunda injeção de iniciação de 600 mg 2 semanas mais tarde e, em seguida, mensalmente, durante a toma de rifabutina. Quando a rifabutina é iniciada no momento da segunda injeção de iniciação ou mais tarde, o esquema posológico recomendado é de 600 mg, mensalmente, durante a toma de rifabutina. Após a interrupção da rifabutina, o esquema posológico recomendado de cabotegravir é de 600 mg de 2 em 2 meses.
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol (EE) e Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	O cabotegravir não alterou significativamente as concentrações plasmáticas de etinilestradiol e levonorgestrel de forma clinicamente relevante. Não é necessário ajuste posológico dos contraceptivos orais quando coadministrados com Apretude.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre as características de libertação prolongada de cabotegravir injetável. Se uma mulher planeia engravidar, devem discutir-se os benefícios e os riscos de iniciar/continuar a PrEP com Apretude (ver secção 4.4).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de cabotegravir em mulheres grávidas é limitada. O efeito de cabotegravir na gravidez é desconhecido.

O cabotegravir não foi teratogénico quando estudado em ratos fêmea e coelhas grávidas mas, exposições superiores à dose terapêutica mostraram toxicidade reprodutiva em animais (ver secção 5.3). A relevância na gravidez humana é desconhecida.

Apretude injetável não é recomendado durante a gravidez, a menos que o benefício esperado justifique o potencial risco para o feto.

O cabotegravir foi detetado na circulação sistémica até 12 meses ou mais após uma injeção, por isso, deve considerar-se a potencial exposição fetal durante a gravidez (ver secção 4.4).

Amamentação

Com base em dados de animais, é expectável que o cabotegravir seja excretado no leite materno, embora não tenha sido confirmado em humanos. O cabotegravir pode estar presente no leite materno até 12 meses ou mais após a última injeção de Apretude.

Recomenda-se que as mulheres amamentem apenas se o benefício esperado justificar o potencial risco para o bebé.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de cabotegravir na fertilidade masculina ou feminina humana. Estudos realizados em animais não indicam efeitos de cabotegravir na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os indivíduos devem ser informados de que foram notificadas tonturas, sonolência e fadiga durante o tratamento com Apretude injetável. Deverá ter-se em conta a situação clínica do indivíduo e o perfil de reação adversa de Apretude injetável ao considerar a capacidade do indivíduo para conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas no estudo HPTN 083 foram: Reações no local da injeção (82%), cefaleia (17%) e diarreia (14%).

As reações adversas mais frequentemente notificadas no estudo HPTN 084 foram: Reações no local da injeção (38%), cefaleia (23%) e transaminases aumentadas (19%).

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas a cabotegravir foram identificadas nos estudos clínicos de Fase III; HPTN 083 e HPTN 084; e em dados pós-comercialização. No estudo HPTN 083, o tempo mediano de toma do medicamento em ocultação foi de 65 semanas e 2 dias (1 dia até 156 semanas e 1 dia), com uma exposição total ao cabotegravir de 3270 pessoas-ano. No estudo HPTN 084, o tempo mediano de toma do medicamento em ocultação foi de 64 semanas e 1 dia (1 dia até 153 semanas e 1 dia), com uma exposição total ao cabotegravir de 1920 pessoas-ano.

As reações adversas consideradas, pelo menos, possivelmente relacionadas com cabotegravir em adultos e adolescentes estão listadas na Tabela 4 por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4 Lista tabular das reações adversas¹

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade* ⁶
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Sonhos anormais Insónia Depressão Ansiedade
	Pouco frequentes	Tentativa de suicídio ⁶ ; Ideação suicida ⁶ (principalmente em indivíduos com doença psiquiátrica pré-existente)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Sonolência Reações vasovagais (em resposta às injeções)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
	Frequentes	Náuseas Dor abdominal ² Flatulência Vómitos
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Hepatotoxicidade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea ³
	Pouco frequentes	Urticária* ⁶ Angioedema* ⁶
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Frequentes	Mialgia
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Muito frequentes	Pirexia ⁵ Reações no local da injeção ⁴ (dor e sensibilidade ao toque, nódulo, induração)
	Frequentes	Reação no local da injeção ⁴ (inchaço, contusão, eritema, sensação de calor, prurido, anestesia) Fadiga Mal-estar geral
	Pouco frequentes	Reações no local da injeção ⁴ (hematoma, descoloração, abscesso)
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Transaminases aumentadas
	Pouco frequentes	Peso aumentado Bilirrubinemia aumentada

¹ A frequência das reações adversas identificadas baseia-se em todas as ocorrências notificadas das reações adversas e não se limitam àquelas consideradas pelo investigador como, pelo menos, possivelmente relacionadas.

²Dor abdominal inclui os seguintes termos preferenciais MedDRA agrupados: dor no abdómen superior e dor abdominal.

³Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferenciais MedDRA agrupados: erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção morbiliforme, erupção papulosa, erupção pruriginosa.

⁴As RLI listadas na tabela foram observadas em 2 participantes ou mais.

⁵Pirexia inclui os seguintes termos preferenciais MedDRA agrupados: pirexia e sensação de calor. A maioria das reações adversas de pirexia foram notificadas até uma semana após as injeções.

⁶Esta reação adversa foi identificada através de notificação pós-comercialização. A categoria de frequência baseia-se em indivíduos expostos a cabotegravir em estudos clínicos aleatorizados.

*Consultar a secção 4.4

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção (RLI)

No HPTN 083, 2% dos participantes interromperam cabotegravir devido a RLI. Em 20 286 injeções, foram notificadas 8900 RLI. Um total de 2117 participantes receberam, pelo menos, uma injeção. Dos 1740 (82%) participantes que tiveram, pelo menos uma RLI, a gravidade máxima de RLI notificada foi ligeira (Grau 1, 34% dos participantes, moderada (Grau 2, 46% dos participantes) ou grave (Grau 3, 3% dos participantes). Em geral, a duração mediana das reações adversas de RLI foi de 4 dias. A proporção de participantes que notificaram RLI em cada visita e a gravidade das RLI diminuíram ao longo do tempo.

No HPTN 084, nenhum participante interrompeu cabotegravir devido a RLI. Em 13 068 injeções, foram notificadas 1171 RLI. Um total de 1519 participantes receberam, pelo menos, uma injeção. Dos 578 (38%) dos participantes que tiveram, pelo menos uma RLI, a gravidade máxima de RLI notificada foi ligeira (Grau 1, 25% dos participantes, moderada (Grau 2, 13% dos participantes) ou grave (Grau 3, < 1% dos participantes). Em geral, duração mediana das reações adversas de RLI foi de 8 dias. A proporção de participantes que notificaram RLI em cada visita e a gravidade das RLI diminuiu em geral com o passar do tempo.

Peso aumentado

No HPTN 083, nos pontos do tempo semana 41 e semana 97, os participantes que receberam cabotegravir ganharam em média 1,2 kg (Amplitude Interquartil [AIQ] -1,0; 3,5; n=1623) e 2,1 kg (AIQ; -0,9; 5,9 n=601) de peso desde o início, respetivamente; os participantes do grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganharam em média 0,0 kg (AIQ -2,1; 2,4 n=1611) e 1,0 kg (AIQ; -1,9; 4,0 n=598) de peso desde o início, respetivamente.

No HPTN 04, nos pontos do tempo semana 41 e semana 97, os participantes que receberam cabotegravir ganharam em média 2,0 kg (AIQ 0,0; 5,0; n=1151) e 4,0 kg (AIQ; 0,0; 8,0; n=216) de peso desde o início, respetivamente; os participantes do grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganharam em média 1,0 kg (AIQ -1,0; 4,0; n=1131) e 3,0 kg (AIQ; -1,0; 6,0 n=218) de peso desde o início, respetivamente.

Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais

Em ambos os HPTN 083 e HPTN 084, uma proporção similar de participantes dos grupos de cabotegravir e TDF/FTC registou níveis elevados de transaminases (ALT/AST) e os aumentos máximos pós-linha de base foram maioritariamente de Graus 1 e 2. No HPTN 083, o número de participantes nos grupos de cabotegravir vs. TDF/FTC que apresentaram níveis de ALT máximos de Grau 3 ou 4 pós-linha de base foi 40 (2%) vs. 44 (2%) e níveis de AST de Grau 3 ou 4 foi 68 (3%) vs. 79 (3%), respetivamente. No HPTN 084, o número de participantes nos grupos de cabotegravir vs. TDF/FTC que teve níveis de ALT máximos de Grau 3 ou 4 pós-linha de base foi 12 (<1%) vs. 18 (1%) e níveis de AST de Grau 3 ou 4 foi 15 (< 1%) vs. 14 (< 1%), respetivamente.

Alguns participantes em ambos os grupos de cabotegravir e TDF/FTC tiveram reações adversas de AST ou ALT aumentadas, que resultaram na interrupção do medicamento em estudo. No HPTN 083, o número de participantes nos grupos de cabotegravir vs. TDF/FTC que interrompeu devido a ALT aumentada foi: 29 (1%) vs. 31 (1%) e devido ao aumento de AST foi de 7 (< 1%) vs. 8 (< 1%),

respetivamente. No No HPTN 084, o número de participantes nos grupos de cabotegravir vs. TDF/FTC que interrompeu devido ao aumento de ALT foi de 12 (< 1%) vs. 15 (< 1%) e não houve interrupção devido ao aumento de AST.

Adolescentes

Com base em dados de dois ensaios clínicos multicêntricos, abertos, realizados em 64 adolescentes em risco (com idade inferior a 18 anos e pesando ≥ 35 kg aquando da inscrição), não infectados por VIH, que receberam cabotegravir, não foram identificadas novas questões de segurança nos adolescentes, em comparação com o perfil de segurança estabelecido em adultos que receberam cabotegravir para PrPE ao VIH-1 nos estudos HPTN 083 e HPTN 084.

Com base nos dados da análise da Semana 16 do estudo MOCHA em 23 adolescentes infectados por VIH (com, pelo menos, 12 anos de idade e ≥ 35 kg) que receberam terapêutica antirretrovírica combinada complementar, não foram identificadas novas preocupações de segurança nos adolescentes com adição de cabotegravir oral seguido de cabotegravir injetável (n=8) em comparação com o perfil de segurança estabelecido para cabotegravir em adultos (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem com Apretude. Se ocorrer sobredosagem, o indivíduo deverá receber tratamento de suporte com monitorização adequada, conforme necessário.

O cabotegravir é conhecido por ter uma elevada ligação às proteínas plasmáticas; portanto, é improvável que a diálise seja útil na remoção do medicamento do organismo. A gestão da sobredosagem com Apretude injetável deve ter em consideração a exposição prolongada ao medicamento após uma injeção (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, inibidor da integrase, código ATC: J05AJ04.

Mecanismo de ação

O cabotegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando a fase de transferência de cadeia de integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retrovírico, passo que é essencial ao ciclo de replicação do VIH.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antivírica em cultura celular

O cabotegravir apresentou atividade antivírica contra estirpes laboratoriais de VIH-1 de tipo selvagem com valores médios de concentração de cabotegravir necessária para reduzir a replicação viral em 50 por cento (EC_{50}) de 0,22 nM em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), 0,74 nM em células 293T e 0,57 nM em células MT-4. O cabotegravir demonstrou atividade antivírica em cultura celular contra um painel de 24 isolados clínicos de VIH-1 (três em cada grupo de subtipos M (A, B, C,

D, E, F e G) e 3 no grupo O) com valores de EC₅₀ variando entre 0,02 nM e 1,06 nM para o VIH-1. Os valores EC₅₀ de cabotegravir contra três isolados clínicos do VIH-2 variaram entre 0,10 nM e 0,14 nM.

Atividade antivírica em associação com outros medicamentos

Nenhum medicamento com atividade anti-VIH inerente foi antagonístico à atividade antirretrovírica do cabotegravir (foram realizadas avaliações *in vitro* em associação com rilpivirina, lamivudina, tenofovir e emtricitabina).

Resistência in vitro

Isolamento do VIH-1 de tipo selvagem e atividade contra estirpes resistentes: Não foram observados vírus com um aumento >10 vezes na EC₅₀ de cabotegravir durante a passagem de 112 dias da estirpe IIIB. As seguintes mutações de integrase (IN) surgiram após a passagem do VIH-1 de tipo selvagem (com polimorfismo T124A) na presença de cabotegravir: Q146L (intervalo de alteração 1,3-4,6), S153Y (intervalo de alteração de 2,8-8,4) e I162M (alteração = 2,8). Como observado acima, a detecção de T124A é a seleção de uma variante minoritária pré-existente que não tem suscetibilidade diferencial ao cabotegravir. Não foi selecionada nenhuma substituição de aminoácidos na região da integrase ao passar a NL-432 do VIH-1 de tipo selvagem na presença de 6,4 nM de cabotegravir até ao Dia 56.

Entre os vários mutantes, a alteração mais elevada foi observada com mutantes contendo Q148K ou Q148R. E138K/Q148H resultou numa diminuição de 0,92 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir, mas E138K/Q148R resultou numa diminuição de 12 vezes na suscetibilidade e E138K/Q148K resultou numa diminuição de 81 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir. G140C/Q148R e G140S/Q148R resultaram numa diminuição de 22 e 12 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir, respetivamente. Enquanto N155H não alterou a suscetibilidade ao cabotegravir, N155H/Q148R resultou numa diminuição de 61 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir. Outros mutantes múltiplos, que resultaram numa alteração (FC) entre 5 e 10, são: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) e E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistência in vivo

HPTN 083

Na análise primária do estudo HPTN 083, ocorreram 13 infeções acidentais no braço de cabotegravir e 39 infeções acidentais no braço de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC). No braço de cabotegravir, ocorreram 5 infeções acidentais durante a administração de injeções PrPE com cabotegravir, das quais 4 participantes receberam injeções no prazo previsto e 1 participante recebeu uma injeção fora do prazo previsto. Ocorreram cinco infeções acidentais ≥ 6 meses após a última dose de PrPE com cabotegravir. Ocorreram três infeções acidentais durante o período de introdução oral.

Na primeira visita em que a carga vírica do VIH foi > 500 cópias/ml, houve tentativa de genotipagem e fenotipagem do VIH. Das 13 infeções acidentais no braço de cabotegravir, 4 participantes tiveram mutações de resistência a INSTI. No braço de TDF/FTC, os 4 participantes com resistência a NRTI (incluindo 3 com resistência multiclasses) incluíram 3 com M184V/I e um com K65R.

Nenhum dos 5 participantes que ficaram infetados após interrupção prolongada da administração de cabotegravir teve mutações de resistência a INSTI. Não foi possível gerar nem o genótipo nem o fenótipo para um dos 5 participantes, com apenas 770 cópias/ml de RNA VIH-1. O fenótipo da integrase não pôde ser gerado para um dos restantes 4 participantes. Os restantes 3 participantes mantiveram a suscetibilidade a todos os INSTI.

Três participantes ficaram infetados durante a fase de introdução oral, antes de receberem as injeções de cabotegravir. Um participante com níveis plasmáticos de cabotegravir indetetáveis não teve mutações de resistência a INSTI e foi suscetível a todos os INSTI. Dois participantes com concentrações plasmáticas detetáveis de cabotegravir tiveram mutações de resistência a INSTI. O primeiro participante teve as mutações de resistência a INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R e E157Q. Não foi possível gerar o fenótipo da integrase. O segundo participante tinha mutações de resistência a

INSTI E138A e Q148R. Este vírus foi resistente ao cabotegravir (alteração =5,92), mas suscetível ao dolutegravir (alteração=1,69).

Cinco participantes contraíram o VIH-1, apesar das injeções de cabotegravir realizadas no prazo previsto para 4 participantes e uma injeção fora do prazo previsto para um participante. Dois participantes tinham cargas víricas demasiado baixas para analisar. O terceiro participante não teve mutações de resistência a INSTI na primeira visita virémica (Semana 17), mas teve R263K 112 e 117 dias mais tarde. Embora não tenha sido possível determinar o fenótipo 112 dias mais tarde, o fenótipo do dia 117 mostrou que este vírus era suscetível ao cabotegravir (alteração= 2,32) e ao dolutegravir (alteração=2,29). O quarto participante teve as mutações de resistência a INSTI G140A e Q148R. O fenótipo mostrou resistência ao cabotegravir (alteração=13), mas suscetibilidade ao dolutegravir (alteração=2,09). O quinto participante não teve mutações de resistência a INSTI.

Além das 13 infeções acidentais, um outro participante foi infetado com o VIH-1 aquando da inscrição e não tinha mutações de resistência a INSTI nessa altura, contudo, 60 dias depois, foram detetadas as mutações de resistência a INSTI E138K e Q148K. Não foi possível gerar o fenótipo.

Após a análise primária, realizou-se testagem virológica retrospectiva alargada para caracterizar melhor o momento das infeções por VIH. Como resultado, uma das 13 infeções acidentais num participante que recebeu injeções de cabotegravir no prazo previsto foi determinada como sendo uma infeção prevalente.

HPTN 084

Na análise primária do estudo HPTN 084, houve 4 infeções incidentais no braço de cabotegravir e 36 infeções acidentais no braço de TDF/FTC.

No braço de cabotegravir, ocorreram 2 infeções acidentais durante a administração de injeções; um participante teve 3 injeções de cabotegravir atrasadas e ambos não aderiram ao tratamento com cabotegravir oral.

Ocorreram duas infeções acidentais após a última dose de cabotegravir oral; ambos os participantes não cumpriram o tratamento com cabotegravir oral. A primeira visita com VIH positivo ocorreu aproximadamente 11 semanas após a inscrição para um participante e 57 semanas após a inscrição para o outro.

Na primeira visita em que a carga vírica do VIH foi > 500 c/ml, houve tentativa de genotipagem do VIH (primeira visita virémica). Foram disponibilizados resultados de genotipagem do VIH para 3 dos 4 participantes do braço de cabotegravir. Não foram detetadas mutações importantes de resistência a INSTI.

Foram disponibilizados resultados de genotipagem do VIH para 33 das 36 infeções acidentais no grupo TDF/FTC. Um participante teve uma mutação NRTI importante (M184V); este participante teve também resistência a NNRTI com a mutação K103N. Outros nove participantes tiveram resistência a NNRTI (7 tiveram K103N, isoladamente ou com E138A ou P225H; 1 teve K101E isoladamente; 1 teve E138K isoladamente).

Após a análise primária, realizou-se testagem virológica retrospectiva alargada para caracterizar melhor o momento das infeções por VIH-1. Como resultado, 1 das 4 infeções acidentais por VIH-1 em participantes que receberam cabotegravir foi determinada como sendo uma infeção prevalente.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de cabotegravir para PrPE foi avaliada em dois estudos controlados, aleatorizados (1:1), em dupla ocultação, multicêntricos e com dois braços. A eficácia de cabotegravir foi comparada com tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) por via oral por dia.

Os participantes aleatorizados para receber cabotegravir iniciaram a administração de introdução oral com um comprimido de 30 mg de cabotegravir e um placebo por dia, durante até 5 semanas, seguida de injeção intramuscular (IM) de cabotegravir (injeção única de 600 mg, nos meses 1, 2 e depois de 2 em 2 meses) e um comprimido de placebo por dia. Os participantes aleatorizados para receber TDF/FTC iniciaram TDF 300 mg/FTC 200 mg e placebo por via oral durante até 5 semanas, seguidos de TDF 300 mg/FTC 200 mg por via oral por dia e injeção (IM) de placebo (3 ml, emulsão lipídica injetável a 20% nos meses 1, 2 e depois de 2 em 2 meses).

HPTN 083

No HPTN 083, um estudo de não inferioridade, 4566 homens cisgênero e mulheres transgênero que têm relações sexuais com homens foram aleatorizados 1:1 e receberam cabotegravir (n=2281) ou TDF/FTC (n=2285) como medicamentos em estudo em ocultação até à Semana 153.

Na linha de base, a idade mediana dos participantes era de 26 anos, 12% eram mulheres transgênero, 72% eram não-brancos, 67% tinham < 30 anos e < 1% tinha mais de 60 anos.

O objetivo de eficácia primário foi a taxa de infecções acidentais por VIH entre participantes aleatorizados para receber cabotegravir por via oral e injeções de cabotegravir em comparação com TDF/FTC por via oral (corrigido para interrupção prematura). A análise primária demonstrou a superioridade de cabotegravir em comparação com TDF/FTC com uma redução de 66% no risco de contrair infecção incidental por VIH, taxa de risco (IC 95%) 0,34 (0,18; 0,62); testes adicionais revelaram que uma das infecções com cabotegravir era prevalente, resultando numa redução de 69% no risco de infecção incidental em relação a TDF/FTC (ver Tabela 5).

Tabela 5 Objetivo de Eficácia Primário: Comparação de Taxas de Infecções Acidentais por VIH durante a Fase Aleatorizada no Estudo HPTN 083 (mITT, testagem virológica retrospectiva alargada)

	Cabotegravir (N=2278)	TDF/FTC(N=2281)	Valor de P de Superioridade
Pessoas-ano	3211	3193	
Infeções acidentais por VIH-1 (taxa de incidência por 100 pessoas-ano)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Taxa de risco (IC 95%)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Após a análise primária, realizou-se testagem virológica retrospectiva alargada para caracterizar melhor o momento das infecções por VIH. Como resultado, uma das 13 infecções acidentais em tratamento com cabotegravir foi determinada como sendo uma infecção prevalente. A taxa de risco original (IC 95%) da análise primária é de 0,34 (0,18; 0,62).

Os resultados de todas as análises de subgrupo foram consistentes com o efeito protetor global, com uma taxa de infecções acidentais por VIH-1 mais baixa observada para participantes aleatorizados para o grupo de cabotegravir, em comparação com os participantes aleatorizados para o grupo de TDF/FTC (ver Tabela 6).

Tabela 6 Taxa de infecções acidentais por VIH-1 por subgrupo no estudo HPTN 083 (mITT, testagem virológica retrospectiva alargada)

Subgrupo	Incidência de cabotegravir	Cabotegravir	Incidência de TDF/FTC por	TDF/FTC	RR (IC 95%)
-----------------	-----------------------------------	---------------------	----------------------------------	----------------	--------------------

	por 100 pessoas-ano	pessoas- ano	100 pessoas- ano	pessoas- ano	
Idade					
< 30 anos	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 anos	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Gênero					
HSH	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
MTG	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Raça (EUA)					
Negra	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Não-Negra	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Região					
EUA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
América Latina	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Ásia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
África	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

HSH = homens cisgênero que têm relações sexuais com homens

MTG = mulheres transgênero que têm relações sexuais com homens

HPTN 084

No HPTN 084, um estudo de superioridade, 3224 mulheres cisgênero foram aleatorizadas 1:1 e receberam cabotegravir (n=1614) ou TDF/FTC (n=1610) como medicamentos em estudo em ocultação até à Semana 153.

Na linha de base, a idade mediana dos participantes era de 25 anos, > 99% eram não-brancos, > 99% eram mulheres cisgênero e 49% tinham < 25 anos de idade, com uma idade máxima de 45 anos.

O objetivo de eficácia primário foi a taxa de infecções acidentais por VIH entre participantes aleatorizados para receber cabotegravir por via oral e injeções de cabotegravir em comparação com TDF/FTC por via oral (corrigido para interrupção prematura). A análise primária demonstrou a superioridade ($p < 0,0001$) de cabotegravir em comparação com TDF/FTC com uma redução de 88% no risco de contrair infecção incidental por VIH-1, taxa de risco (IC 95%) 0,12 (0,05; 0,31); testes adicionais revelaram que uma das infecções em tratamento com cabotegravir era prevalente, resultando numa redução de 90% no risco de infecção incidental por VIH-1 em relação a TDF/FTC (ver Tabela 7).

Tabela 7 Objetivo de Eficácia Primário no estudo HPTN 084: Comparação de Taxas de Infecções Acidentais por VIH durante a Fase Aleatorizada (MITT, testagem virológica retrospectiva alargada)

	Cabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Valor de P de Superioridade
Pessoas-ano	1960	1946	
Infeções acidentais por VIH-1 (taxa de incidência por 100 pessoas-ano)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Taxa de risco (IC 95%)	0,10 (0,04; 0,27)		$p < 0,0001$

¹Após a análise primária, realizou-se testagem virológica retrospectiva alargada para caracterizar melhor o momento das infecções por VIH-1. Como resultado, 1 das 4 infecções acidentais por VIH-1 em participantes que receberam cabotegravir foi determinada como sendo uma infecção prevalente. A taxa de risco original corrigida para interrupção prematura (IC 95%) da análise primária é de 0,12 (0,05; 0,31).

Os resultados das análises de subgrupo pré-planeadas foram consistentes com o efeito protetor global, com uma taxa de infecções acidentais por VIH-1 mais baixa observada para participantes aleatorizados para o grupo de cabotegravir, em comparação com os participantes aleatorizados para o grupo de TDF/FTC (ver Tabela 8).

Tabela 8 Taxa de infecções acidentais por VIH-1 por subgrupo no estudo HPTN 084 (mITT, testagem virológica retrospectiva alargada)

Subgrupo	Incidência de cabotegravir por 100 pessoas-ano	Cabotegravir vir pessoas-ano	Incidência de TDF/FTC por 100 pessoas-ano	TDF/FTC C pessoas-ano	RR (IC 95%)
Idade					
< 25 anos	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 anos	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
IMC					
< 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)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Apretude injetável em crianças com idade inferior a 12 anos, na prevenção da infeção por VIH-1.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de cabotegravir é semelhante entre indivíduos saudáveis e infetados por VIH. A variabilidade farmacocinética de cabotegravir é moderada a alta. Em indivíduos infetados por VIH que participaram em estudos de Fase III o CVb% entre indivíduos para C_{tau} variou entre 39 e 48%. Observou-se uma maior variabilidade entre indivíduos, variando entre 65 e 76%, com a administração de dose única da injeção de cabotegravir de libertação prolongada.

Tabela 9 Parâmetros farmacocinéticos após cabotegravir por via oral uma vez por dia e injeções intramusculares de iniciação e de continuação de 2 em 2 meses em adultos

Fase de Administração	Regime Posológico	Média Geométrica (Percentil 5, 95) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Introdução oral ³ (Opcional)	30 mg uma vez por dia	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Injeção inicial ⁴	600 mg IM Dose Inicial	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injeção de 2 em 2 meses ⁵	600 mg IM De 2 em 2 meses	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ Os valores dos parâmetros farmacocinéticos basearam-se em estimativas subsequentes individuais dos modelos farmacocinéticos populacionais para os indivíduos dos estudos de tratamento de Fase III.

² tau é o intervalo de administração: 24 horas para a administração oral; 1 mês para a injeção inicial e 2 meses para injeções IM de suspensão injetável de libertação prolongada de 2 em 2 meses.

³ Valores dos parâmetros farmacocinéticos da introdução oral representam o estado estacionário

⁴ Os valores de C_{max} da injeção inicial refletem principalmente a administração oral porque a injeção inicial foi administrada no mesmo dia da última dose oral; no entanto, os valores de AUC_(0-tau) e C_{tau} refletem a injeção inicial. Quando administrado sem introdução oral a destinatários infetados por VIH (n = 110), a média geométrica para cabotegravir (percentil 5, 95) observada de C_{max} (1 semana após a injeção inicial) foi de 1,89 mcg/ml (0,438; 5,69) e C_{tau} foi de 1,43 mcg/ml (0,403; 3,90).

⁵ Os valores dos parâmetros farmacocinéticos representam o estado estacionário.

Absorção

O cabotegravir injetável apresenta farmacocinética limitada à absorção porque cabotegravir é absorvido lentamente para a circulação sistêmica desde o músculo glúteo, originando concentrações plasmáticas sustentadas. Após uma dose intramuscular única de 600 mg, as concentrações plasmáticas de cabotegravir são detetáveis no primeiro dia com concentrações medianas de cabotegravir 4 horas após uma dose de 0.290 µg/ml, que está acima do PA-IC90 *in vitro* de 0,166 µg/ml, e a concentração plasmática máxima é atingida com um valor de T_{max} mediano de 7 dias. As concentrações-alvo são atingidas após a injeção intramuscular (IM) inicial (ver Tabela 9). O cabotegravir foi detetado no plasma até 52 semanas ou mais após a administração de uma injeção única.

Distribuição

O cabotegravir liga-se em grande extensão às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente > 99%), com base em dados *in vitro*. Após a administração de comprimidos orais, o volume de distribuição oral médio aparente (V_z/F) no plasma foi de 12,3 l. Nos humanos, a estimativa do V_c/F de cabotegravir no plasma foi de 5,27 l e o V_p/F foi de 2,43 l. Estas estimativas de volume, juntamente com a suposição de F elevado, sugerem alguma distribuição de cabotegravir para o espaço extracelular.

O cabotegravir está presente no trato genital feminino e masculino, após uma injeção IM única de 600 mg, conforme observado num estudo com participantes saudáveis (n=15). As concentrações médias de cabotegravir no Dia 3 (a primeira amostra PK de tecido) foram de 0,49 µg/ml no tecido cervical, 0,29 µg/ml no líquido cervicovaginal, 0,37 µg/ml no tecido vaginal, 0,32 µg/ml no tecido retal, e 0,69 µg/ml no líquido retal, que estão acima do PA-IC90 *in vitro*.

In vitro, o cabotegravir não foi um substrato do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ou do transportador catiónico orgânico (OCT1).

Biotransformação

O cabotegravir é metabolizado principalmente pela UGT1A1 com um componente menor da UGT1A9. O cabotegravir é o composto predominante em circulação no plasma, representando > 90% do radiocarbono plasmático total. Após administração oral em humanos, o cabotegravir é eliminado principalmente através do metabolismo; a eliminação renal do cabotegravir inalterado é baixa (<1% da dose). Quarenta e sete por cento da dose oral total é excretada como cabotegravir inalterado nas fezes. Não se sabe se toda ou uma parte se deve a fármaco não absorvido ou excreção biliar do conjugado glucoronido, que pode ser degradado adicionalmente para formar o composto principal no lúmen intestinal. Foi observada presença de cabotegravir em amostras de bÍlis duodenal. O metabolito glucoronido estava também presente em algumas, mas não em todas, as amostras de bÍlis duodenal. Vinte e sete por cento da dose oral total é excretada na urina, principalmente como um metabolito glucoronido (75% de radioatividade da urina, 20% da dose total).

O cabotegravir não é um inibidor clinicamente relevante das seguintes enzimas e transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, e UGT2B17, gp-P, BCRP, bomba de exportação de sais biliares (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína multirresistente a fármacos (MRP) 2 ou MRP4.

Eliminação

A semivida de fase terminal média aparente do cabotegravir é limitada pela taxa de absorção e estima-se que seja 5,6 a 11,5 semanas após uma injeção IM única. A semivida aparente significativamente

mais longa em comparação com a oral reflete a eliminação do local da injeção para a circulação sistêmica. O CL/F aparente foi de 0,151 l/h.

Linearidade/não linearidade

A exposição plasmática ao cabotegravir aumenta em proporção ou ligeiramente menos do que em proporção à dose após a injeção IM única e repetida de doses que variam entre 100 e 800 mg.

Polimorfismos

Numa meta-análise de ensaios com indivíduos saudáveis e infetados por VIH, os indivíduos infetados por VIH com genótipos UGT1A1, que conferem um metabolismo fraco ao cabotegravir, tiveram um aumento médio de 1,2 vezes na AUC, C_{max} , e C_{tau} do cabotegravir em estado estacionário após a administração da injeção de libertação prolongada em comparação com os indivíduos com genótipos associados ao metabolismo normal via UGT1A1. Estas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes. Não é necessário ajuste posológico em indivíduos com polimorfismos UGT1A1.

Populações especiais

Género

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram nenhum efeito clinicamente relevante do género na exposição ao cabotegravir. Além disso, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de cabotegravir no estudo HPTN 083 com base no género, incluindo em homens cisgénero e mulheres transgénero com ou sem a utilização de hormonoterapia de transição sexual. Por isso, não é necessário ajuste posológico com base no género.

Raça

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito clinicamente relevante da raça na exposição ao cabotegravir, por isso, não é necessário ajuste posológico com base na raça.

Índice de Massa Corporal (IMC)

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito clinicamente relevante do IMC na exposição ao cabotegravir, por isso, não é necessário ajuste posológico com base no IMC.

Adolescentes

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram diferenças clinicamente relevantes na exposição entre o adolescente infetado por VIH-1 e os participantes adultos não infetados e infetados por VIH-1 do programa de desenvolvimento do cabotegravir, por isso, não é necessário ajuste posológico para adolescentes com peso ≥ 35 kg.

Tabela 10 Parâmetros farmacocinéticos previstos após cabotegravir por via oral uma vez por dia e injeções intramusculares de iniciação e de continuação de 2 em 2 meses em Participantes adolescentes com 12 anos de idade até menos de 18 anos (≥ 35 kg)

Fase de Administração	Regime Posológico	Média Geométrica (Percentil 5, 95) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Introdução oral ³ (Opcional)	30 mg uma vez por dia	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Injeção inicial ⁴	600 mg IM Dose Inicial	2123 (881; 4938)	11,2 (5,63; 21,5)	1,84 (0,64; 4,52)
Injeção de 2 em 2 meses ⁵	600 mg IM De 2 em 2 meses	4871 (2827; 8232)	7,23 (3,76; 14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

¹ Os valores dos parâmetros farmacocinéticos basearam-se em simulações dos modelos farmacocinéticos populacionais numa população adolescente virtual infetada por VIH-1 com peso corporal de 35-156 kg.

² tau é o intervalo de administração: 24 horas para a administração oral; 1 mês para a injeção inicial, 2 meses para injeções IM de suspensão injetável de libertação prolongada de 2 em 2 meses.

³ Valores dos parâmetros farmacocinéticos da introdução oral representam o estado estacionário.

⁴ Os valores de C_{max} da injeção inicial refletem principalmente a administração oral porque a injeção inicial foi administrada no mesmo dia da última dose oral; no entanto, os valores de $AUC_{(0-tau)}$ e C_{tau} refletem a injeção inicial.

⁵ Os valores dos parâmetros farmacocinéticos representam o estado estacionário.

Idosos

A análise farmacocinética populacional do cabotegravir não revelou efeito clinicamente relevante da idade na exposição ao cabotegravir. Os dados farmacocinéticos para cabotegravir em indivíduos com > 65 anos de idade são limitados.

Compromisso renal

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com insuficiência renal grave ($CrCL < 30$ ml/min e não em diálise) e indivíduos saudáveis compatíveis. Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (não em diálise). O cabotegravir não foi estudado em doentes em diálise.

Compromisso hepático

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com compromisso hepático moderado e indivíduos saudáveis correspondentes. Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (pontuação de Child-Pugh A ou B). O efeito do compromisso hepático grave (pontuação de Child-Pugh C) na farmacocinética de cabotegravir não foi estudado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese e mutagénese

O cabotegravir não foi mutagénico ou clastogénico em testes *in vitro* em bactérias e culturas celulares de mamíferos nem num ensaio *in vivo* de micronúcleos de roedores. O cabotegravir não foi carcinogénico em estudos de longo prazo no ratinho e no rato.

Estudos de toxicidade reprodutiva

Não foi observado nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina em ratos tratados com cabotegravir em doses orais até 1000 mg/kg/dia (> 20 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada de 30 mg/dia por via oral).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal, não foram observados efeitos adversos de desenvolvimento após a administração oral de cabotegravir a coelhas grávidas até uma dose materna tóxica de 2000 mg/kg/dia (0,66 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada por via oral) ou a ratos fêmea grávidos em doses até 1000 mg/kg/dia (> 30 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada por via oral). Foram observadas alterações no crescimento fetal (peso corporal diminuído) em ratos com a dose oral de 1000 mg/kg/dia. Estudos em ratos fêmea grávidos mostraram que o cabotegravir atravessa a placenta e pode ser detetado no tecido fetal.

Em estudos pré- e pós-natais (PPN) em ratos, o cabotegravir induziu de forma reprodutível um início tardio do parto e um aumento no número de nados-mortos e mortalidades neonatais com a dose oral de 1000 mg/kg/dia (> 30 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada por via oral). Numa dose mais baixa de 5 mg/kg/dia (aproximadamente 10 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada por via oral), cabotegravir não foi associado a atrasos no parto ou mortalidade neonatal. Em estudos em coelhos e ratos não houve efeito na sobrevivência quando os fetos nasceram por cesariana. Dada a proporção de exposição, a relevância para os humanos é desconhecida.

Toxicidade de dose repetida

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de cabotegravir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (26 semanas) e em macacos (39 semanas). Não houve reações adversas relacionadas com o medicamento em ratos ou macacos que receberam cabotegravir por via oral em doses até 1000 mg/kg/dia ou 500 mg/kg/dia, respetivamente.

Num estudo de toxicidade de 14 e 28 dias em macacos, foram observados efeitos gastrointestinais (GI) (perda de peso corporal, emese, fezes soltas/aquosas e desidratação moderada a grave) e que resultaram da administração (oral) local do medicamento e não de toxicidade sistémica.

Num estudo de 3 meses em ratos, quando cabotegravir foi administrado por injeção subcutânea (SC) mensal (até 100 mg/kg/dose); injeção IM mensal (até 75 mg/kg/dose) ou injeção SC semanal (100 mg/kg/dose), não foram observadas reações adversas nem novas toxicidades de órgãos-alvo (em exposições > 49 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada de 600 mg IM).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Polissorbato 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Prazo de validade da suspensão em seringa

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 2 horas a 25 °C. Depois da suspensão ser introduzida na seringa, a injeção deve ser utilizada o mais cedo possível, mas pode ser conservada durante até 2 horas. Se as 2 horas forem excedidas, o medicamento, a seringa e a agulha devem ser descartados. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis fechado

Não congelar.

Suspensão na seringa

Não conservar acima de 25 °C (ver secção 6.3).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração

Frasco para injetáveis castanho de vidro tipo I, de 3 ml, com rolha de borracha de bromobutilo e um selo de alumínio cinzento com uma tampa *flip* de plástico laranja.

Embalagens de 1 frasco para injetáveis ou 25 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Segure firmemente o frasco para injetáveis e agite vigorosamente durante 10 segundos completos. Inverta o frasco para injetáveis e verifique a ressuspensão. Deve ter um aspeto uniforme. Se a suspensão não estiver uniforme, agite o frasco para injetáveis novamente. É normal ver pequenas bolhas de ar.

As instruções completas de utilização e manuseamento de Apretude injetável estão disponíveis no folheto informativo (ver Instruções de Utilização).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

- ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Apretude 30 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém cabotegravir sódico equivalente a 30 mg de cabotegravir.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 155 mg de lactose (sob a forma de lactose monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película, brancos, ovais (aproximadamente 8,0 mm por 14,3 mm), gravados com “SV CTV” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Apretude é indicado em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição (PrPE) a curto prazo para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos e adolescentes de elevado risco, que pesem pelo menos 35 kg (ver secção 4.2 e secção 4.4). Apretude comprimidos pode ser utilizado para:

- introdução oral para avaliar a tolerabilidade de Apretude antes da administração de cabotegravir injetável de libertação prolongada.
- PrPE oral para indivíduos que faltem à administração planeada com cabotegravir injetável.

4.2 Posologia e modo de administração

Apretude deve ser prescrito por um profissional de saúde experiente na gestão da PrPE ao VIH.

Os indivíduos devem ser testados para o VIH-1 antes de iniciarem cabotegravir (ver secção 4.3). O teste combinado de antígeno/anticorpo bem como o teste baseado em RNA VIH, devem ser ambos negativos. Os médicos prescritores são aconselhados a realizar ambos os testes mesmo que o resultado do teste baseado em RNA VIH esteja disponível após a administração oral. Se a estratégia combinada que inclui ambos os testes não estiver disponível, os testes devem seguir as orientações..

Antes de iniciar Apretude, os indivíduos devem ser cuidadosamente selecionados para concordarem com o esquema posológico necessário e aconselhados sobre a importância da adesão às visitas agendadas para administração da dose, para ajudar a reduzir o risco de contrair infeção por VIH-1.

O médico e o indivíduo poderão decidir utilizar os comprimidos de cabotegravir como introdução oral antes da iniciação de Apretude injetável para avaliar a tolerabilidade (ver Tabela 1) ou poderão avançar diretamente para as injeções de Apretude (ver RCM de Apretude injetável).

Posologia

Introdução oral

Quando utilizado para introdução oral, os comprimidos de cabotegravir devem ser tomados durante aproximadamente, um mês (pelo menos 28 dias), para avaliar a tolerabilidade a cabotegravir (ver secção 4.4). Deve tomar-se um comprimido de Apretude 30 mg, uma vez por dia com ou sem alimentos.

Tabela 1 Esquema posológico recomendado

	Introdução oral
Medicamento	Durante o 1º mês
Apretude	30 mg uma vez por dia

Posologia oral para injeções esquecidas de cabotegravir

Caso não seja possível evitar um atraso superior a 7 dias da data de injeção agendada, Apretude 30 mg comprimidos pode ser utilizado uma vez por dia, para substituir uma visita de injeção agendada. A primeira dose do tratamento oral deve ser tomada dois meses (+/- 7 dias) após a última injeção de cabotegravir. Recomenda-se um regime de PrPE alternativo para PrPE oral de duração superior a dois meses.

A administração injetável deve ser retomada no dia em que termina a administração oral ou no prazo de 3 dias subsequentes (ver RCM de Apretude injetável).

Doses esquecidas

Se o indivíduo se esquecer de uma dose de Apretude comprimidos, o indivíduo deve tomar a dose esquecida assim que possível, desde que a dose seguinte não esteja prevista no espaço de 12 horas. Se a dose seguinte estiver prevista no espaço de 12 horas, o indivíduo não deve tomar a dose esquecida e deverá simplesmente retomar o regime posológico habitual.

Vómitos

Se um indivíduo vomitar no espaço de 4 horas após a toma de Apretude comprimidos, deve tomar outro comprimido de Apretude. Se um indivíduo vomitar mais de 4 horas após tomar Apretude comprimidos, o indivíduo não precisa de tomar outro comprimido antes da dose seguinte programada.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos idosos. Os dados disponíveis sobre a utilização de cabotegravir em indivíduos com 65 anos ou mais são limitados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (pontuação de Child-Pugh A ou B). O cabotegravir não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (pontuação de Child-Pugh C [ver secção 5.2.]). O cabotegravir deve ser utilizado com precaução se administrado a um indivíduo com compromisso hepático grave.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em indivíduos com compromisso renal ligeiro a grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ e não sujeitos a diálise [ver secção 5.2.]). O cabotegravir não foi estudado em indivíduos com doença renal em fase terminal em terapia de substituição renal. Uma vez que a ligação de cabotegravir às proteínas é superior a 99%, não é expectável que a diálise altere as exposições de

cabotegravir. O cabotegravir deve ser utilizado com precaução se administrado a um doente em terapia de substituição renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia do cabotegravir em crianças e adolescentes com menos de 35 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Indivíduos com estatuto serológico para o VIH-1 desconhecido ou positivo (ver secções 4.2 e 4.4).

Utilização concomitante com rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína ou fenobarbital (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Estratégia global para prevenção da infeção por VIH-1

Apretude pode nem sempre ser eficaz na prevenção da infeção por VIH-1 (ver secção 5.1). As concentrações de cabotegravir associadas com atividade viral significativa ($> 4x$ *Protein Adjusted-Inhibitory Concentration*, PA-IC90, ver secção 5.2) são atingidas e mantidas durante horas após a iniciação da introdução oral. O tempo exato desde a iniciação de Apretude para PrPE ao VIH-1 até à proteção máxima contra infeção por VIH-1 é desconhecido.

Apretude deve ser utilizado para PrEP como parte de uma estratégia global para prevenção da infeção por VIH-1, incluindo a utilização de outras medidas de prevenção do VIH-1 (por exemplo, conhecimento do estatuto serológico para o VIH-1, testes regulares a outras infeções sexualmente transmissíveis, utilização de preservativo).

Apretude só deve ser utilizado para reduzir o risco de contrair o VIH-1 em indivíduos que se tem a certeza serem VIH-1 negativo (ver secção 4.3). Deve-se reconfirmar se os indivíduos são VIH-1 negativo em intervalos frequentes. O teste combinado de antigénio/anticorpo, bem como o teste baseado em RNA VIH, devem ser ambos negativos. Os médicos prescritores são aconselhados a realizar ambos os testes mesmo que o resultado do teste baseado em RNA VIH esteja disponível após a administração oral. Se a estratégia combinada que inclui ambos os testes não estiver disponível, os testes devem seguir as orientações locais, durante a toma de Apretude.

Se estiverem presentes sintomas clínicos consistentes com infeção viral aguda e existirem suspeitas de exposições recentes (< 1 mês) ao VIH-1, o estatuto serológico para o VIH-1 deve ser novamente confirmado.

Potencial risco de resistência

Existe um risco potencial de desenvolver resistência ao cabotegravir se um indivíduo contrair VIH-1 antes, durante a toma ou após a interrupção de cabotegravir. Para minimizar este risco, é essencial confirmar o estatuto serológico para o VIH-1 negativo em intervalos frequentes. O teste combinado de antigénio/anticorpo, bem como o teste baseado em RNA VIH, devem ser ambos negativos. Os médicos prescritores são aconselhados a realizar ambos os testes mesmo que o resultado do teste baseado em RNA VIH esteja disponível após a administração oral. Se a estratégia combinada que inclui ambos os testes não estiver disponível, os testes devem seguir as orientações locais.

Os indivíduos diagnosticados com VIH-1 devem iniciar imediatamente terapêutica antirretrovírica (TAR).

Apretude em monoterapia não constitui um regime completo para o tratamento do VIH-1 e surgiram mutações de resistência para o VIH-1 em alguns indivíduos com infeção por VIH-1 indetetável que estavam a tomar apenas Apretude.

Devem ser consideradas formas alternativas de PrEP após a interrupção de cabotegravir para os indivíduos que continuem em risco de aquisição de HIV e iniciaram injeção final de cabotegravir no período de 2 meses.

Importância da adesão

Os indivíduos devem ser periodicamente aconselhados a cumprir rigorosamente a introdução oral recomendada e o esquema posológico para reduzir o risco de aquisição de infeção por VIH-1 e o potencial desenvolvimento de resistência.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em associação com inibidores da integrase, incluindo cabotegravir. Estas reações foram caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo fígado danificado. Apretude e outros medicamentos suspeitos devem ser imediatamente interrompidos caso se desenvolvam sinais ou sintomas de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitado a, erupção cutânea grave, ou erupção cutânea acompanhada por febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia ou angioedema). Deve monitorizar-se o estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas, e deve ser iniciada terapêutica adequada (ver secções 4.2 e 4.8).

Hepatotoxicidade

Foi notificada hepatotoxicidade num número limitado de indivíduos a receber cabotegravir com ou sem doença hepática pré-existente conhecida (ver secção 4.8). A administração de cabotegravir como introdução oral foi utilizada em estudos clínicos para ajudar a identificar os indivíduos que possam estar em risco de hepatotoxicidade.

Recomenda-se a monitorização clínica e laboratorial e Apretude comprimidos deve ser interrompido se se confirmar hepatotoxicidade, e os indivíduos devem ser tratados conforme clinicamente indicado.

Adolescentes

Foi notificada ideação suicida e tentativa de suicídio com cabotegravir, principalmente em doentes com doença psiquiátrica pré-existente (ver secção 4.8). Apesar dos estudos clínicos não terem demonstrado aumento da incidência de doença psiquiátrica em adolescentes em comparação com indivíduos adultos, dada a vulnerabilidade da população adolescente, os adolescentes devem ser aconselhados antes da prescrição e periodicamente enquanto recebem Apretude e tratados conforme clinicamente indicado.

Interações medicamentosas

Deve tomar-se precaução ao prescrever Apretude comprimidos com medicamentos que possam reduzir a sua exposição (ver secção 4.5).

Recomenda-se que a toma de antiácidos contendo cationes polivalentes seja feita, pelo menos, 2 horas antes e 4 horas após a toma de Apretude comprimidos (ver secção 4.5).

Excipientes

Indivíduos com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros agentes na farmacocinética de cabotegravir

O cabotegravir é metabolizado principalmente pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1^a e, em menor grau, pela UGT1A9. É expectável que os medicamentos que são indutores potentes da UGT1A1 ou UGT1A9 diminuam as concentrações plasmáticas de cabotegravir, originando falta de eficácia (ver secção 4.3 e Tabela 2 abaixo). Em metabolizadores fracos da UGT1A1, representando uma inibição clínica máxima de UGT1A1, a AUC, C_{max} e C_{tau} médias de cabotegravir oral aumentaram até 1,5 vezes (ver secção 5.2). Não são recomendados ajustes posológicos para Apretude na presença de inibidores da UGT1A1.

O cabotegravir é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), contudo, devido à sua elevada permeabilidade, não se espera qualquer alteração na absorção quando coadministrado com inibidores da gp-P ou BCRP.

Efeito de cabotegravir na farmacocinética de outros medicamentos

In vivo, o cabotegravir não teve efeito no midazolam, um substrato do citocromo P450 (CYP) 3^a4. *In vitro*, o cabotegravir não induziu CYP1A2, CYP2B6, ou CYP3A4.

In vitro, o cabotegravir inibiu os transportadores aniónicos orgânicos (OAT) 1 (CI₅₀=0,81 µM) e OAT3 (CI₅₀=0,41 µM). Cabotegravir pode aumentar a AUC dos substratos OAT1/3 até aproximadamente 89%, portanto, aconselha-se precaução na administração concomitante com fármacos do substrato OAT1/3 com índice terapêutico estreito (por exemplo, metotrexato).

Com base no perfil de interação medicamentosa *in vitro* e clínica, não é expectável que o cabotegravir altere as concentrações de outros medicamentos antirretrovíricos, incluindo inibidores da protease, análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, inibidores da integrase, inibidores de fusão e ibalizumab.

Os dados de interações medicamentosas fornecidos na Tabela 2 foram obtidos em estudos com cabotegravir oral (aumento está indicado como “↑”, redução como “↓”, sem alteração como “↔”, área sobre a concentração *versus* curva de tempo como “AUC”, concentração máxima observada como “C_{max}”, concentração no final do intervalo entre as doses como “C_τ”).

Tabela 2 Interações Medicamentosas

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração média geométrica (%)	Recomendações relativas à administração concomitante
<i>Medicamentos antirretrovíricos VIH-1</i>		
Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	A etravirina não alterou significativamente a concentração plasmática de cabotegravir. Não é necessário ajuste posológico de Apretude comprimidos.
Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12%	A rilpivirina não alterou significativamente a concentração plasmática de cabotegravir ou vice-versa. Não é necessário ajuste posológico de Apretude ou rilpivirina quando coadministrados.

Transcriptase Reversa: Rilpivirina	C_{max} ↑ 5% C_t ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_t ↓ 8%	
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Os indutores metabólicos podem reduzir significativamente a concentração plasmática de cabotegravir. A utilização concomitante é contraindicada (ver secção 4.3).
<i>Antiácidos</i>		
Antiácidos (por exemplo, magnésio, alumínio ou cálcio)	Cabotegravir ↓	A coadministração de suplementos antiácidos tem o potencial para diminuir a absorção de cabotegravir oral e não foi estudada. Recomenda-se que a administração de antiácidos contendo catiões polivalentes seja feita, pelo menos, 2 horas antes ou 4 horas após Apretude oral (ver secção 4.4).
<i>Antituberculosos</i>		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	A rifampicina reduziu significativamente a concentração plasmática de cabotegravir, o que pode resultar na perda de efeito terapêutico. Não foram estabelecidas recomendações posológicas para a coadministração de Apretude com rifampicina e a sua coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	A rifapentina pode reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de cabotegravir. A utilização concomitante é contraindicada (ver secção 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% C_t ↓ 26%	A rifabutina não alterou significativamente a concentração plasmática de cabotegravir. Não é necessário ajuste posológico.
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol (EE) e Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% C_t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_t ↑ 7%	O cabotegravir não alterou significativamente as concentrações plasmáticas de etinilestradiol e levonorgestrel de forma clinicamente relevante. Não é necessário ajuste posológico dos contraceptivos orais quando coadministrados com Apretude comprimidos.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Se uma mulher planeia engravidar, devem discutir-se os benefícios e os riscos de iniciar/continuar a PrEP com Apretude.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de cabotegravir em mulheres grávidas é limitada. O efeito de cabotegravir na gravidez é desconhecido.

O cabotegravir não foi teratogénico quando estudado em ratos fêmea e coelhas grávidas mas, exposições superiores à dose terapêutica mostraram toxicidade reprodutiva em animais (ver secção 5.3). A relevância na gravidez humana é desconhecida.

Apretude comprimidos não é recomendado durante a gravidez, a menos que o benefício esperado justifique o potencial risco para o feto.

Amamentação

Com base em dados de animais, é expectável que o cabotegravir seja excretado no leite materno, embora não tenha sido confirmado em humanos.

Recomenda-se que as mulheres amamentem apenas se o benefício esperado justificar o potencial risco para o bebé.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de cabotegravir na fertilidade masculina ou feminina humana. Estudos realizados em animais não indicam efeitos de cabotegravir na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os indivíduos devem ser informados de que foram notificadas tonturas, sonolência e fadiga durante o tratamento com Apretude comprimidos. Deverá ter-se em conta a situação clínica do indivíduo e o perfil de reação adversa de Apretude comprimidos ao considerar a capacidade do indivíduo para conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas no estudo HPTN 083 foram: cefaleia (17%) e diarreia (14%).

As reações adversas mais frequentemente notificadas no estudo HPTN 084 foram: cefaleia (23%) e transaminases aumentadas (19%).

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas a cabotegravir foram identificadas nos estudos clínicos de Fase III; HPTN 083 e HPTN 084; e em dados pós-comercialização. No estudo HPTN 083, o tempo mediano de toma do medicamento em ocultação foi de 65 semanas e 2 dias (1 dia até 156 semanas e 1 dia), com uma exposição total ao cabotegravir de 3231 pessoas-ano.

No estudo HPTN 084, o tempo mediano de toma do medicamento em ocultação foi de 64 semanas e 1 dia (1 dia até 153 semanas e 1 dia), com uma exposição total ao cabotegravir de 2009 pessoas-ano.

As reações adversas identificadas para cabotegravir em adultos e adolescentes estão listadas na Tabela 3 por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3 Lista tabular das reações adversas

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade* ⁴
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Sonhos anormais Insónia Depressão Ansiedade
	Pouco frequentes	Tentativa de suicídio ⁴ ; Ideação suicida ⁴ (principalmente em indivíduos com doença psiquiátrica pré-existente)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Sonolência
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
	Frequentes	Náuseas Dor abdominal ¹ Flatulência Vómitos
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Hepatotoxicidade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea ²
	Pouco frequentes	Urticária* ⁴ Angioedema* ⁴
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Frequentes	Mialgia
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Muito frequentes	Pirexia ³
	Frequentes	Fadiga Mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Transaminases aumentadas
	Pouco frequentes	Peso aumentado Bilirrubinemia aumentada

¹Dor abdominal inclui os seguintes termos preferenciais MedDRA agrupados: dor no abdómen superior e dor abdominal.

²Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferenciais MedDRA agrupados: erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção morbiliforme, erupção papulosa, erupção pruriginosa.

³Pirexia inclui os seguintes termos preferenciais MedDRA agrupados: pirexia e sensação de calor.

⁴Esta reação adversa foi identificada através de notificação pós-comercialização. A categoria de frequência baseia-se em indivíduos expostos a cabotegravir em estudos clínicos aleatorizados.

*Consultar a secção 4.4

Descrição de reações adversas selecionadas

Peso aumentado

No HPTN 083, nos pontos do tempo semana 41 e semana 97, os participantes que receberam cabotegravir ganharam em média 1,2 kg (Amplitude Interquartil [AIQ] -1,0; 3,5; n=1623) e 2,1 kg (AIQ; -0,9; 5,9 n=601) de peso desde o início, respetivamente; os participantes do grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganharam em média 0,0 kg (AIQ -2,1; 2,4 n=1611) e 1,0 kg (AIQ; -1,9; 4,0 n=598) de peso desde o início, respetivamente.

No HPTN 04, nos pontos do tempo semana 41 e semana 97, os participantes que receberam cabotegravir ganharam em média 2,0 kg (AIQ 0,0; 5,0; n=1151) e 4,0 kg (AIQ; 0,0; 8,0; n=216) de peso desde o início, respetivamente; os participantes do grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganharam em média 1,0 kg (AIQ -1,0; 4,0; n=1131) e 3,0 kg (AIQ; -1,0; 6,0 n=218) de peso desde o início, respetivamente.

Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais

Em ambos os HPTN 083 e HPTN 084, uma proporção similar de participantes dos grupos de cabotegravir e TDF/FTC registou níveis elevados de transaminases (ALT/AST) e os aumentos máximos pós-linha de base foram maioritariamente de Grau 1 e 2. No HPTN 083, o número de participantes nos grupos de cabotegravir vs. TDF/FTC que teve níveis de ALT máximos de Grau 3 ou 4 pós-linha de base foi 40 (2%) vs. 44 (2%) e níveis de AST de Grau 3 ou 4 foi 68 (3%) vs. 79 (3%), respetivamente. No HPTN 084, o número de participantes nos grupos de cabotegravir vs. TDF/FTC que teve níveis de ALT máximos de Grau 3 ou 4 pós-linha de base foi 12 (<1%) vs. 18 (1%) e níveis de AST de Grau 3 ou 4 foi 15 (< 1%) vs. 14 (< 1%), respetivamente.

Alguns participantes em ambos os grupos de cabotegravir e TDF/FTC tiveram reações adversas de AST ou ALT aumentadas, que resultaram na interrupção do medicamento em estudo. No HPTN 083, o número de participantes nos grupos de cabotegravir vs. TDF/FTC que interrompeu devido a ALT aumentada foi: 29 (1%) vs. 31 (1%) e devido ao aumento de AST foi de 7 (< 1%) vs. 8 (< 1%), respetivamente. No HPTN 084, o número de participantes nos grupos de cabotegravir vs. TDF/FTC que interrompeu devido ao aumento de ALT foi de 12 (< 1%) vs. 15 (< 1%) e não houve interrupção devido ao aumento de AST.

Adolescentes

Com base em dados de dois ensaios clínicos multicêntricos, abertos, realizados em 64 adolescentes em risco (com idade inferior a 18 anos e pesando ≥ 35 kg aquando da inscrição), não infetados por VIH, que receberam cabotegravir, não foram identificadas novas questões de segurança nos adolescentes, em comparação com o perfil de segurança estabelecido em adultos que receberam cabotegravir para PrPE ao VIH-1 nos estudos HPTN 083 e HPTN 084.

Com base nos dados da análise da Semana 16 do estudo MOCHA em 23 adolescentes infetados por VIH (com, pelo menos, 12 anos de idade e ≥ 35 kg) que receberam terapêutica antirretrovírica combinada complementar, não foram identificadas novas preocupações de segurança nos adolescentes com adição de cabotegravir oral seguido de cabotegravir injetável (n=8) em comparação com o perfil de segurança estabelecido para cabotegravir em adultos (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem com Apretude. Se ocorrer sobredosagem, o indivíduo deverá receber tratamento de suporte com monitorização adequada, conforme necessário.

O cabotegravir é conhecido por ter uma elevada ligação às proteínas plasmáticas; portanto, é improvável que a diálise seja útil na remoção do medicamento do organismo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistêmico, inibidor da integrase, código ATC: J05AJ04.

Mecanismo de ação

O cabotegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando a fase de transferência de cadeia de integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retrovívico, passo que é essencial ao ciclo de replicação do VIH.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antivírica em cultura celular

O cabotegravir apresentou atividade antivírica contra estirpes laboratoriais de VIH-1 de tipo selvagem com valores médios de concentração de cabotegravir necessária para reduzir a replicação viral em 50 por cento (EC_{50}) de 0,22 nM em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), 0,74 nM em células 293T e 0,57 nM em células MT-4. O cabotegravir demonstrou atividade antivírica em cultura celular contra um painel de 24 isolados clínicos de VIH-1 (três em cada grupo de subtipos M (A, B, C, D, E, F e G) e 3 no grupo O) com valores de EC_{50} variando entre 0,02 nM e 1,06 nM para o VIH-1. Os valores EC_{50} de cabotegravir contra três isolados clínicos do VIH-2 variaram entre 0,10 nM e 0,14 nM.

Atividade antivírica em associação com outros medicamentos antivirais

Nenhum medicamento com atividade anti-VIH inerente foi antagónico à atividade antirretrovírica do cabotegravir (foram realizadas avaliações *in vitro* em associação com rilpivirina, lamivudina, tenofovir e emtricitabina).

Resistência in vitro

Isolamento do VIH-1 de tipo selvagem e atividade contra estirpes resistentes: Não foram observados vírus com um aumento >10 vezes na EC_{50} de cabotegravir durante a passagem de 112 dias da estirpe IIIB. As seguintes mutações de integrase (IN) surgiram após a passagem do VIH-1 de tipo selvagem (com polimorfismo T124A) na presença de cabotegravir: Q146L (intervalo de alteração 1,3-4,6), S153Y (intervalo de alteração de 2,8-8,4) e I162M (alteração = 2,8). Como observado acima, a detecção de T124A é a seleção de uma variante minoritária pré-existente que não tem suscetibilidade diferencial ao cabotegravir. Não foi selecionada nenhuma substituição de aminoácidos na região da integrase ao passar a NL-432 do VIH-1 de tipo selvagem na presença de 6,4 nM de cabotegravir até ao Dia 56.

Entre os vários mutantes, a alteração mais elevada foi observada com mutantes contendo Q148K ou Q148R. E138K/Q148H resultou numa diminuição de 0,92 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir, mas E138K/Q148R resultou numa diminuição de 12 vezes na suscetibilidade e E138K/Q148K resultou numa diminuição de 81 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir. G140C/Q148R e G140S/Q148R resultaram numa diminuição de 22 e 12 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir, respetivamente. Enquanto N155H não alterou a suscetibilidade ao cabotegravir, N155H/Q148R resultou numa diminuição de 61 vezes na suscetibilidade ao cabotegravir. Outros mutantes múltiplos, que resultaram numa alteração (FC) entre 5 e 10, são: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) e E92Q/N155H (FC=5,3).

Resistência in vivo

HPTN 083

Na análise primária do estudo HPTN 083, ocorreram 13 infecções acidentais no braço de cabotegravir e 39 infecções acidentais no braço de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC). No braço de cabotegravir, ocorreram 5 infecções acidentais durante a administração de injeções PrPE com cabotegravir, das quais 4 participantes receberam injeções no prazo previsto e 1 participante recebeu uma injeção fora do prazo previsto. Ocorreram cinco infecções acidentais \geq 6 meses após a última dose de PrPE com cabotegravir. Ocorreram três infecções acidentais durante o período de introdução oral.

Na primeira visita em que a carga vírica do VIH foi $>$ 500 cópias/ml, houve tentativa de genotipagem e fenotipagem do VIH. Das 13 infecções acidentais no braço de cabotegravir, 4 participantes tiveram mutações de resistência a INSTI. No braço de TDF/FTC, os 4 participantes com resistência a NRTI (incluindo 3 com resistência multiclassas) incluíram 3 com M184V/I e um com K65R.

Nenhum dos 5 participantes que ficaram infetados após interrupção prolongada da administração de cabotegravir teve mutações de resistência a INSTI. Não foi possível gerar nem o genótipo nem o fenótipo para um dos 5 participantes, com apenas 770 cópias/ml de RNA VIH-1. O fenótipo da integrase não pôde ser gerado para um dos restantes 4 participantes. Os restantes 3 participantes mantiveram a suscetibilidade a todos os INSTI.

Três participantes ficaram infetados durante a fase de introdução oral, antes de receberem as injeções de cabotegravir. Um participante com níveis plasmáticos de cabotegravir indetectáveis não teve mutações de resistência a INSTI e foi suscetível a todos os INSTI. Dois participantes com concentrações plasmáticas detetáveis de cabotegravir tiveram mutações de resistência a INSTI. O primeiro participante teve as mutações de resistência a INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R e E157Q. Não foi possível gerar o fenótipo da integrase. O segundo participante tinha mutações de resistência a INSTI E138A e Q148R. Este vírus foi resistente ao cabotegravir (alteração = 5,92), mas suscetível ao dolutegravir (alteração = 1,69).

Cinco participantes contraíram o VIH-1, apesar das injeções de cabotegravir realizadas no prazo previsto para 4 participantes e uma injeção fora do prazo previsto para um participante. Dois participantes tinham cargas víricas demasiado baixas para analisar. O terceiro participante não teve mutações de resistência a INSTI na primeira visita virémica (Semana 17), mas teve R263K 112 e 117 dias mais tarde. Embora não tenha sido possível determinar o fenótipo 112 dias mais tarde, o fenótipo do dia 117 mostrou que este vírus era suscetível ao cabotegravir (alteração = 2,32) e ao dolutegravir (alteração = 2,29). O quarto participante teve as mutações de resistência a INSTI G140A e Q148R. O fenótipo mostrou resistência ao cabotegravir (alteração = 13), mas suscetibilidade ao dolutegravir (alteração = 2,09). O quinto participante não teve mutações de resistência a INSTI.

Além das 13 infecções acidentais, um outro participante foi infetado com o VIH-1 aquando da inscrição e não tinha mutações de resistência a INSTI nessa altura, contudo, 60 dias depois, foram detetadas as mutações de resistência a INSTI E138K e Q148K. Não foi possível gerar o fenótipo.

Após a análise primária, realizou-se testagem virológica retrospectiva alargada para caracterizar melhor o momento das infecções por VIH. Como resultado, uma das 13 infecções acidentais num participante que recebeu injeções de cabotegravir no prazo previsto foi determinada como sendo uma infecção prevalente.

HPTN 084

Na análise primária do estudo HPTN 084, houve 4 infecções acidentais no braço de cabotegravir e 36 infecções acidentais no braço de TDF/FTC.

No braço de cabotegravir, ocorreram 2 infecções acidentais durante a administração de injeções; um participante teve 3 injeções de cabotegravir atrasadas e ambos não aderiram ao tratamento com cabotegravir oral.

Ocorreram duas infecções acidentais após a última dose de cabotegravir oral; ambos os participantes não cumpriram o tratamento com cabotegravir oral. A primeira visita com VIH positivo ocorreu aproximadamente 11 semanas após a inscrição para um participante e 57 semanas após a inscrição para o outro.

Na primeira visita em que a carga vírica do VIH foi > 500 c/ml, houve tentativa de genotipagem do VIH (primeira visita virêmica). Foram disponibilizados resultados de genotipagem do VIH para 3 dos 4 participantes do braço de cabotegravir. Não foram detetadas mutações importantes de resistência a INSTI.

Foram disponibilizados resultados de genotipagem do VIH para 33 das 36 infecções acidentais no grupo TDF/FTC. Um participante teve uma mutação NRTI importante (M184V); este participante teve também resistência a NNRTI com a mutação K103N. Outros nove participantes tiveram resistência a NNRTI (7 tiveram K103N, isoladamente ou com E138A ou P225H; 1 teve K101E isoladamente; 1 teve E138K isoladamente).

Após a análise primária, realizou-se testagem virológica retrospectiva alargada para caracterizar melhor o momento das infecções por VIH-1. Como resultado, 1 das 4 infecções acidentais por VIH-1 em participantes que receberam cabotegravir foi determinada como sendo uma infecção prevalente.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de cabotegravir para PrPE foi avaliada em dois estudos controlados, aleatorizados (1:1), em dupla ocultação, multicêntricos e com dois braços. A eficácia de cabotegravir foi comparada com tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) por via oral por dia.

Os participantes aleatorizados para receber cabotegravir iniciaram a administração de introdução oral com um comprimido de 30 mg de cabotegravir e um placebo por dia, durante até 5 semanas, seguida de injeção intramuscular (IM) de cabotegravir (injeção única de 600 mg, nos meses 1, 2 e depois de 2 em 2 meses) e um comprimido de placebo por dia. Os participantes aleatorizados para receber TDF/FTC iniciaram TDF 300 mg/FTC 200 mg e placebo por via oral durante até 5 semanas, seguidos de TDF 300 mg/FTC 200 mg por via oral por dia e injeção (IM) de placebo (3 ml, emulsão lipídica injetável a 20% nos meses 1, 2 e depois de 2 em 2 meses).

HPTN 083

No HPTN 083, um estudo de não inferioridade, 4566 homens cisgênero e mulheres transgênero que têm relações sexuais com homens foram aleatorizados 1:1 e receberam cabotegravir (n=2281) ou TDF/FTC (n=2285) como medicamentos em estudo em ocultação até à Semana 153.

Na linha de base, a idade mediana dos participantes era de 26 anos, 12% eram mulheres transgênero, 72% eram não-brancos, 67% tinham < 30 anos e < 1% tinha mais de 60 anos.

O objetivo de eficácia primário foi a taxa de infecções acidentais por VIH entre participantes aleatorizados para receber cabotegravir por via oral e injeções de cabotegravir em comparação com TDF/FTC por via oral (corrigido para interrupção prematura). A análise primária demonstrou a superioridade de cabotegravir em comparação com TDF/FTC com uma redução de 66% no risco de contrair infecção incidental por VIH, taxa de risco (IC 95%) 0,34 (0,18; 0,62); testes adicionais

revelaram que uma das infecções com cabotegravir era prevalente, resultando numa redução de 69% no risco de infecção incidental em relação a TDF/FTC (ver Tabela 4).

Tabela 4 Objetivo de Eficácia Primário: Comparação de Taxas de Infecções Acidentais por VIH durante a Fase Aleatorizada no Estudo HPTN 083 (mITT, testagem virológica retrospectiva alargada)

	Cabotegravir (N=2278)	TDF/FTC(N=2281)	Valor de P de Superioridade
Pessoas-ano	3211	3193	
Infecções acidentais por VIH-1 (taxa de incidência por 100 pessoas-ano)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Taxa de risco (IC 95%)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Após a análise primária, realizou-se testagem virológica retrospectiva alargada para caracterizar melhor o momento das infecções por VIH. Como resultado, uma das 13 infecções acidentais em tratamento com cabotegravir foi determinada como sendo uma infecção prevalente. A taxa de risco original (IC 95%) da análise primária é de 0,34 (0,18; 0,62).

Os resultados de todas as análises de subgrupo foram consistentes com o efeito protetor global, com uma taxa de infecções acidentais por VIH-1 mais baixa observada para participantes aleatorizados para o grupo de cabotegravir, em comparação com os participantes aleatorizados para o grupo de TDF/FTC (ver Tabela 5).

Tabela 5 Taxa de infecções acidentais por VIH-1 por subgrupo no estudo HPTN 083 (mITT, testagem virológica retrospectiva alargada)

Subgrupo	Incidência de cabotegravir por 100 pessoas-ano	Cabotegravir pessoas-ano	Incidência de TDF/FTC por 100 pessoas-ano	TDF/FTC pessoas-ano	RR (IC 95%)
Idade					
< 30 anos	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 anos	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08, 1,84)
Género					
HSH	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16, 0,64)
MTG	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
Raça (EUA)					
Negra	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Não-Negra	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
Região					
EUA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07, 0,60)
América Latina	0,49	1021	1,09	1011	0,47 (0,17, 1,35)
Ásia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
África	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

HSH = homens cisgénero que têm relações sexuais com homens

MTG = mulheres transgénero que têm relações sexuais com homens

No HPTN 084, um estudo de superioridade, 3224 mulheres cisgênero foram aleatorizadas 1:1 e receberam cabotegravir (n=1614) ou TDF/FTC (n=1610) como medicamentos em estudo em ocultação até à Semana 153.

Na linha de base, a idade mediana dos participantes era de 25 anos, > 99% eram não-brancos, > 99% eram mulheres cisgênero e 49% tinham < 25 anos de idade, com uma idade máxima de 45 anos.

O objetivo de eficácia primário foi a taxa de infecções acidentais por VIH entre participantes aleatorizados para receber cabotegravir por via oral e injeções de cabotegravir em comparação com TDF/FTC por via oral (corrigido para interrupção prematura). A análise primária demonstrou a superioridade de cabotegravir em comparação com TDF/FTC com uma redução de 88% no risco de contrair infecção incidental por VIH-1, taxa de risco (IC 95%) 0,12 (0,05; 0,31); testes adicionais revelaram que uma das infecções em tratamento com cabotegravir era prevalente, resultando numa redução de 90% no risco de infecção incidental por VIH-1 em relação a TDF/FTC (ver Tabela 6).

Tabela 6 Objetivo de Eficácia Primário no estudo HPTN 084: Comparação de Taxas de Infecções Acidentais por VIH durante a Fase Aleatorizada (mITT, testagem virológica retrospectiva alargada)

	Cabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Valor de P de Superioridade
Pessoas-ano	1960	1946	
Infeções acidentais por VIH-1 (taxa de incidência por 100 pessoas-ano)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Taxa de risco (IC 95%)	0,10 (0,04; 0,27)		p< 0,0001

¹Após a análise primária, realizou-se testagem virológica retrospectiva alargada para caracterizar melhor o momento das infecções por VIH-1. Como resultado, 1 das 4 infecções acidentais por VIH-1 em participantes que receberam cabotegravir foi determinada como sendo uma infecção prevalente. A taxa de risco original corrigida para interrupção prematura (IC 95%) da análise primária é de 0,12 (0,05; 0,31).

Os resultados das análises de subgrupo pré-planeadas foram consistentes com o efeito protetor global, com uma taxa de infecções acidentais por VIH-1 mais baixa observada para participantes aleatorizados para o grupo de cabotegravir, em comparação com os participantes aleatorizados para o grupo de TDF/FTC (ver Tabela 7).

Tabela 7 Taxa de infecções acidentais por VIH-1 por subgrupo no estudo HPTN 084 (mITT, testagem virológica retrospectiva alargada)

Subgrupo	Incidência de cabotegravir por 100 pessoas-ano	Cabotegravir pessoas-ano	Incidência de TDF/FTC por 100 pessoas-ano	TDF/FTC pessoas-ano	RR (IC 95%)
Idade					
< 25 anos	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 anos	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
IMC					
< 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)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Apretude comprimidos em crianças com idade inferior a 12 anos, na prevenção da infecção por VIH-1.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de cabotegravir é comparável entre indivíduos saudáveis e infectados por VIH com a mesma *ADME* (Absorção, Distribuição, Biotransformação e Eliminação) observada em todas as populações. A variabilidade farmacocinética de cabotegravir é moderada. Em estudos de Fase I em indivíduos saudáveis, o CV_b% para a AUC, C_{max} e C_{tau} variou entre 26 a 34% nos estudos com indivíduos saudáveis. A variabilidade dentro dos indivíduos (CV_w%) é mais baixa que a variabilidade entre indivíduos.

Tabela 8 Parâmetros farmacocinéticos após cabotegravir por via oral uma vez por dia em adultos

Fase de Administração	Regime Posológico	Média Geométrica (Percentil 5, 95) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Introdução oral ³	30 mg uma vez por dia	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹ Os valores dos parâmetros farmacocinéticos basearam-se em estimativas subsequentes individuais dos modelos farmacocinéticos populacionais para os indivíduos dos estudos de tratamento de Fase III.

² tau é o intervalo de administração: 24 horas para administração oral

³ Valores dos parâmetros farmacocinéticos da introdução oral representam o estado estacionário

Absorção

O cabotegravir é rapidamente absorvido após administração por via oral, com T_{max} médio de 3 horas após a dose para a formulação em comprimidos. Com administração uma vez por dia, o estado estacionário farmacocinético é atingido após 7 dias.

O cabotegravir pode ser administrado com ou sem alimentos. A biodisponibilidade do cabotegravir é independente do conteúdo da refeição: as refeições ricas em gordura aumentaram a AUC_(0-∞) do cabotegravir em 14% e aumentaram a C_{max} em 14% em comparação com a toma em jejum. Estes aumentos não são clinicamente significativos.

A biodisponibilidade absoluta do cabotegravir não foi estabelecida.

Distribuição

O cabotegravir liga-se em grande extensão às proteínas plasmáticas humanas (> 99%), com base em dados *in vitro*. Após a administração de comprimidos orais, o volume de distribuição oral médio aparente (V_z/F) no plasma foi de 12,3 l. Nos humanos, a estimativa do V_c/F de cabotegravir no plasma foi de 5,27 l e o V_p/F foi de 2,43 l. Estas estimativas de volume, juntamente com a suposição de F elevado, sugerem alguma distribuição de cabotegravir para o espaço extracelular.

O cabotegravir está presente no trato genital feminino e masculino, após uma injeção IM única de 600 mg, conforme observado num estudo com participantes saudáveis (n=15). As concentrações médias de cabotegravir no Dia 3 (a primeira amostra PK de tecido) foram de 0,49 µg/ml no tecido cervical, 0,29 µg/ml no líquido cervicovaginal, 0,37 µg/ml no tecido vaginal, 0,32 µg/ml no tecido retal, e 0,69 µg/ml no líquido retal, que estão acima do PA-IC90 *in vitro*.

In vitro, o cabotegravir não foi um substrato do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ou do transportador catiónico orgânico (OCT1).

Biotransformação

O cabotegravir é metabolizado principalmente pela UGT1A1 com um componente menor da UGT1A9. O cabotegravir é o composto predominante em circulação no plasma, representando > 90% do radiocarbono plasmático total. Após administração oral em humanos, o cabotegravir é eliminado principalmente através do metabolismo; a eliminação renal do cabotegravir inalterado é baixa (<1% da

dose). Quarenta e sete por cento da dose oral total é excretada como cabotegravir inalterado nas fezes. Não se sabe se toda ou uma parte se deve a fármaco não absorvido ou excreção biliar do conjugado glucoronido, que pode ser degradado adicionalmente para formar o composto principal no lúmen intestinal. Foi observada presença de cabotegravir em amostras de bÍlis duodenal. O metabolito glucoronido estava também presente em algumas, mas não em todas, as amostras de bÍlis duodenal. Vinte e sete por cento da dose oral total é excretada na urina, principalmente como um metabolito glucoronido (75% de radioatividade da urina, 20% da dose total).

O cabotegravir não é um inibidor clinicamente relevante das seguintes enzimas e transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, e UGT2B17, gp-P, BCRP, bomba de exportação de sais biliares (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína multirresistente a fármacos (MRP) 2 ou MRP4.

Eliminação

O cabotegravir tem uma semivida terminal média de 41 h e uma depuração aparente (CL/F) de 0,21 l por hora.

Polimorfismos

Numa meta-análise de ensaios com indivíduos saudáveis e infetados por VIH, os indivíduos com genótipos UGT1A1, que conferem um metabolismo fraco ao cabotegravir, tiveram um aumento médio de 1,3 a 1,5 vezes na AUC, C_{max}, e C_{tau} do cabotegravir em estado estacionário em comparação com os indivíduos com genótipos associados ao metabolismo normal via UGT1A1. Estas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes. Não é necessário ajuste posológico em indivíduos com polimorfismos UGT1A1.

Populações especiais

Género

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram nenhum efeito clinicamente relevante com base no género na exposição ao cabotegravir, por isso, não é necessário ajuste posológico com base no género.

Raça

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito clinicamente relevante da raça na exposição ao cabotegravir, por isso, não é necessário ajuste posológico com base na raça.

Índice de Massa Corporal (IMC)

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram efeito clinicamente relevante do IMC na exposição ao cabotegravir, por isso, não é necessário ajuste posológico com base no IMC.

Adolescentes

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram diferenças clinicamente relevantes na exposição entre o adolescente infetado por VIH-1 e os participantes adultos não infetados e infetados por VIH-1 do programa de desenvolvimento do cabotegravir, por isso, não é necessário ajuste posológico para adolescentes com peso ≥ 35 kg.

Tabela 9 Parâmetros farmacocinéticos previstos após cabotegravir por via oral uma vez por dia em adolescentes com 12 anos de idade até menos de 18 anos (≥ 35 kg)

Fase de Administração	Regime Posológico	Média Geométrica (Percentil 5, 95) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Introdução oral ^c	30 mg uma vez por dia	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

^a Os valores dos parâmetros farmacocinéticos basearam-se em simulações dos modelos farmacocinéticos populacionais numa população adolescente virtual infetada por VIH-1 com peso corporal de 35-156 kg.

^b tau é o intervalo de administração: 24 horas para a administração oral.

^c Valores dos parâmetros farmacocinéticos da introdução oral representam o estado estacionário.

A farmacocinética e as recomendações posológicas de cabotegravir em crianças com menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 35 kg não foram estabelecidas.

Idosos

A análise farmacocinética populacional do cabotegravir não revelou efeito clinicamente relevante da idade na exposição ao cabotegravir. Os dados farmacocinéticos para cabotegravir em indivíduos com > 65 anos de idade são limitados.

Compromisso renal

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com insuficiência renal grave (CrCL < 30 ml/min e não em diálise) e indivíduos saudáveis compatíveis. Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (não em diálise). O cabotegravir não foi estudado em doentes em diálise.

Compromisso hepático

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com compromisso hepático moderado e indivíduos saudáveis correspondentes. Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (pontuação de Child-Pugh A ou B). O efeito do compromisso hepático grave (pontuação de Child-Pugh C) na farmacocinética de cabotegravir não foi estudado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese e mutagénese

O cabotegravir não foi mutagénico ou clastogénico em testes *in vitro* em bactérias e culturas celulares de mamíferos, nem num ensaio *in vivo* de micronúcleos de roedores. O cabotegravir não foi carcinogénico em estudos de longo prazo no ratinho e no rato.

Estudos de toxicidade reprodutiva

Não foi observado nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina em ratos tratados com cabotegravir em doses orais até 1000 mg/kg/dia (>20 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada de 30 mg/dia por via oral).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal, não foram observados efeitos adversos de desenvolvimento após a administração oral de cabotegravir a coelhas grávidas até uma dose materna tóxica de 2000 mg/kg/dia (0,66 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada por via oral) ou a ratos fêmea grávidos em doses até 1000 mg/kg/dia (> 30 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada por via oral). Foram observadas alterações no crescimento fetal (peso corporal diminuído) em ratos com a dose oral de 1000 mg/kg/dia. Estudos em ratos fêmea grávidos mostraram que o cabotegravir atravessa a placenta e pode ser detetado no tecido fetal.

Em estudos pré- e pós-natais (PPN) em ratos, o cabotegravir induziu de forma reprodutível um início tardio do parto e um aumento no número de nados-mortos e mortalidades neonatais com a dose oral de 1000 mg/kg/dia (> 30 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada por via oral). A uma dose mais baixa de 5 mg/kg/dia (aproximadamente 10 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada por via oral), cabotegravir não foi associado a atrasos no parto ou mortalidade neonatal. Em estudos em coelhos e ratos não houve efeito na sobrevivência quando os fetos nasceram por cesariana. Dada a proporção de exposição, a relevância para os humanos é desconhecida.

Toxicidade de dose repetida

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de cabotegravir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (26 semanas) e em macacos (39 semanas). Não houve reações adversas relacionadas com o medicamento em ratos ou macacos que receberam cabotegravir por via oral em doses até 1000 mg/kg/dia ou 500 mg/kg/dia, respectivamente.

Num estudo de toxicidade de 14 e 28 dias em macacos, foram observados efeitos gastrointestinais (GI) (perda de peso corporal, emese, fezes soltas/aquosas e desidratação moderada a grave) e que resultaram da administração (oral) local do medicamento e não de toxicidade sistêmica.

Num estudo de 3 meses em ratos, quando cabotegravir foi administrado por injeção subcutânea (SC) mensal (até 100 mg/kg/dose); injeção IM mensal (até 75 mg/kg/dose) ou injeção SC semanal (100 mg/kg/dose), não foram observadas reações adversas nem novas toxicidades de órgãos-alvo (em exposições > 49 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada de 600 mg IM).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Hipromelose (E464)
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos brancos de HDPE (polietileno de alta densidade) fechados com fecho resistente à abertura por crianças de polipropileno, com uma película de revestimento de polietileno selada pelo calor. Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1760/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Suspensão injetável de libertação prolongada

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
Torrile
PR
43056
Itália

Comprimidos revestidos por película

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de APRETUDE num Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato dos materiais educacionais, incluindo a forma de comunicação, modo de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

Como complemento às medidas de rotina de minimização do risco, os materiais educacionais destinam-se a minimizar o risco de seroconversão para o VIH, o desenvolvimento de resistência e erros de medicação, incluindo a não adesão ao tratamento em indivíduos a tomar APRETUDE através do aumento da sensibilização destes riscos e do fornecimento de informação orientadora a médicos prescritores e indivíduos em risco.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde APRETUDE é comercializado todos os profissionais de saúde e indivíduos em risco que se espera vir a prescrever e/ou utilizar APRETUDE têm acesso a/recebem os materiais educacionais seguintes, que incluem o seguinte:

- Guia para os médicos prescritores
- Guia para os indivíduos em risco
- Lista de verificação para os médicos prescritores
- Cartão lembrete para os indivíduos em risco

As mensagens chave das medidas adicionais de minimização do risco para APRETUDE como profilaxia pré-exposição (PrEP) estão descritas em baixo:

Guia para os médicos prescritores deve conter os elementos seguintes:

- Detalhes para utilização de APRETUDE para profilaxia pré-exposição como parte de uma estratégia global para prevenção da infeção por VIH-1 incluindo a utilização de outras medidas de prevenção contra o VIH-1 (tais como por.ex. conhecimento do estatuto serológico para o VIH-1, testes regulares para outras infeções sexualmente transmissíveis, utilização de preservativo).
- Lembrete de que APRETUDE deve ser apenas utilizado para reduzir o risco de adquirir VIH-1 em indivíduos com confirmação de ser negativo para o VIH.
- Reconfirmação dos indivíduos de ser negativo para o VIH em cada visita de injeção enquanto estiverem a tomar APRETUDE para profilaxia pré-exposição.
- O estatuto serológico para o VIH-1 deve ser reconfirmado se houver suspeita de exposição ao VIH-1 e sintomas clínicos consistentes com infeção viral aguda atual e recente (< 1 mês).
- Detalhes sobre o risco potencial de desenvolvimento de resistência ao APRETUDE se um indivíduo adquirir VIH-1 antes, durante a toma de APRETUDE ou após interrupção de APRETUDE.
- A importância do início da terapêutica antirretrovírica (TAR) em casos de aquisição de HIV-1 em indivíduos com suspeita ou diagnóstico confirmado de HIV-1.
- APRETUDE não constitui um regime TAR completo para o tratamento do VIH-1 tendo ocorrido a emergência de mutações de resistência para o VIH em indivíduos com infeção por VIH-1 indetetável por VIH-1 que tomavam apenas APRETUDE.
- Consideração de formas alternativas de PrEP de não libertação prolongada após interrupção da injeção de APRETUDE para os indivíduos que permaneçam em risco de aquisição de VIH, a qual deve ser iniciada em 2 meses após a injeção final de APRETUDE.

- Importância do aconselhamento periódico dos indivíduos em risco para que adiram rigorosamente ao esquema posológico/visitas recomendados de APRETUDE para reduzir o risco de aquisição de VIH-1 e potencial desenvolvimento de resistência.

Lista de verificação para os médicos prescritores deve conter lembretes para as avaliações e aconselhamento na visita inicial e nas de acompanhamento, incluindo:

- Testar para reconfirmar o estado negativo para o VIH-1 em cada visita de injeção para minimizar o risco de desenvolvimento de resistência a APRETUDE.
- Para reconfirmar o estatuto serológico para o VIH-1, se houver suspeita de exposição ao VIH-1 e sintomas clínicos consistentes com infecção viral aguda atual e recente (< 1 mês).
- Para começar a terapêutica antirretrovírica (TAR) em casos de aquisição de HIV-1 em indivíduos com suspeita ou diagnóstico confirmado de HIV-1.
- Para discutir e reforçar a importância da adesão ao esquema posológico/visitas recomendados para reduzir o risco de aquisição de VIH-1 e potencial desenvolvimento de resistência.
- Para resumir e reafirmar que APRETUDE para profilaxia pré-exposição é parte de uma estratégia global para prevenção da infecção por VIH-1 incluindo a utilização de outras medidas de prevenção do VIH-1 (tais como por.ex. conhecimento do estatuto serológico para o VIH-1, testes regulares para outras infeções sexualmente transmissíveis, utilização de preservativo).
- Para considerar formas alternativas de PrEP de não libertação prolongada após interrupção de APRETUDE caso os indivíduos permaneçam em risco de aquisição de VIH, a qual deve ser iniciada em 2 meses após a injeção final de APRETUDE.

Guia para os indivíduos em risco deve conter os elementos seguintes:

Informação importante que os indivíduos em risco precisam de saber antes, durante a toma e após interrupção de APRETUDE incluindo:

- Disposição de que APRETUDE para profilaxia pré-exposição é parte de uma estratégia global para prevenção da infecção por VIH-1 incluindo a utilização de outras medidas de prevenção do VIH-1 (tais como por.ex. conhecimento do estatuto serológico para o VIH-1, testes regulares para outras infeções sexualmente transmissíveis, utilização de preservativo).
- Lembrete de que APRETUDE deve ser apenas utilizado para reduzir o risco de adquirir VIH-1 em indivíduos com confirmação de ser negativo para o VIH.
- Reconfirmação dos indivíduos de ser negativo para o VIH em cada visita de injeção enquanto estiverem a tomar APRETUDE para profilaxia pré-exposição.
- Importância de informar o médico caso existam suspeitas de exposição ao VIH-1 recentes (< 1 mês).
- APRETUDE apenas não constitui um regime completo para o tratamento do VIH-1.
- Assegurar a adesão rigorosa ao esquema posológico/visitas para reduzir o risco de aquisição de VIH-1 e potencial desenvolvimento de resistência.
- Consideração de formas alternativas de PrEP de não libertação prolongada após interrupção de APRETUDE caso permaneçam em risco de aquisição de VIH.

Cartão lembrete para os indivíduos em risco deve conter os elementos seguintes

- Data da próxima visita do indivíduo para injeção de APRETUDE
- Lembrete da importância da adesão rigorosa ao esquema posológico/visitas para reduzir o risco de aquisição de VIH-1 e potencial desenvolvimento de resistência.
- Lembrete de que APRETUDE para profilaxia pré-exposição é parte de uma estratégia global para prevenção da infecção por VIH-1 incluindo a utilização de outras medidas de prevenção

do VIH-1 (tais como por.ex. conhecimento do estatuto serológico para o VIH-1, testes regulares para outras infeções sexualmente transmissíveis, utilização de preservativo).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM – 600 MG INJETÁVEL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apretude 600 mg suspensão injetável de libertação prolongada
cabotegravir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 600 mg de cabotegravir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: manitol, polissorbato 20, macrogol e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável de libertação prolongada

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis

Conteúdo: 25 frascos para injetáveis

3 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

Via intramuscular

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – 600 MG INJETÁVEL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apretude 600 mg suspensão injetável de liberação prolongada
cabotegravir
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apretude 30 mg comprimidos revestidos por película
cabotegravir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de cabotegravir (sob a forma de sódio).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada (ver o folheto informativo para mais informações).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1760/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

apretude

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO - COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apretude 30 mg comprimidos revestidos por película
cabotegravir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de cabotegravir (sob a forma de sódio).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1760/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Apretude 600 mg suspensão injetável de libertação prolongada cabotegravir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Apretude e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Apretude
3. Como Apretude é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Apretude
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Apretude e para que é utilizado

Apretude contém a substância ativa cabotegravir. O cabotegravir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados inibidores da integrase (*INIs*).

Apretude é utilizado para ajudar a prevenir a infeção por VIH-1 em adultos e adolescentes que pesem pelo menos 35 kg que estão em risco elevado de infeção. A isto chama-se **profilaxia pré-exposição: PrPE** (ver secção 2).

Deve ser utilizada em associação com práticas sexuais seguras, tais como a utilização de preservativos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Apretude

Não utilize Apretude:

- se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) ao cabotegravir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se é **VIH positivo** ou se não sabe se é VIH positivo. Apretude pode apenas ajudar a reduzir o seu risco de contrair VIH antes de ser infetado. **Deve ser testado** para garantir que é VIH negativo antes de tomar Apretude.
- se está **a tomar algum dos seguintes medicamentos:**
 - *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital* (medicamentos para o tratamento da epilepsia e para a prevenção de convulsões).
 - *rifampicina ou rifapentina* (medicamentos para o tratamento de algumas infeções bacterianas, como a tuberculose).

Estes medicamentos reduzem a eficácia de Apretude diminuindo a quantidade de Apretude no sangue.

➔ Se acha que isto se aplica a si, ou se tiver dúvidas, **informe o seu médico.**

Advertências e precauções

Tomar apenas Apretude pode não prevenir a infeção por VIH.

A infeção por VIH é transmitida por contacto sexual com alguém que é VIH positivo ou por transferência de sangue infetado. Embora Apretude reduza o risco de ficar infetado, ainda pode contrair o VIH enquanto estiver a tomar este medicamento.

Devem ser tomadas outras medidas para reduzir ainda mais o seu risco de contrair o VIH:

- **Faça testes** a outras infeções sexualmente transmissíveis quando o seu médico o indicar. Estas infeções facilitam a infeção por VIH.
- **Utilize um preservativo** quando praticar sexo oral ou sexo com penetração.
- Não partilhe ou reutilize agulhas ou outros utensílios de injeção ou de uso de drogas.
- Não partilhe artigos pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais (tais como lâminas de barbear ou escovas de dentes).

Fale com o seu médico sobre as precauções adicionais necessárias para reduzir ainda mais o risco de contrair o VIH.

Reduzir o risco de contrair o VIH:

Existe um risco de resistência a este medicamento se ficar infetado com o VIH. Isto significa que o medicamento não irá evitar a infeção por VIH. Para minimizar este risco e prevenir a infeção por VIH, é importante que:

- **vá às visitas planeadas** para receber a sua injeção de Apretude. Fale com o seu médico se está a pensar parar as injeções, pois pode aumentar o risco de contrair uma infeção por VIH. Se parar ou se atrasar a administração da injeção de Apretude, irá necessitar de tomar outros medicamentos ou precauções para reduzir o seu risco de contrair o VIH e possivelmente desenvolver resistência viral.
- **faça testes ao VIH** quando o seu médico indicar. Deve ser testado regularmente para garantir que continua a ser VIH-1 negativo enquanto estiver a tomar Apretude.
- **informe imediatamente o seu médico** se acha que foi infetado por VIH (poderá ter doença gripal). O seu médico pode querer fazer mais testes para garantir que continua a ser VIH negativo.

Aprettude injetável é um medicamento de libertação prolongada

Se interromper Aprettude injetável, o cabotegravir permanecerá no seu sistema durante até um ano ou mais após a sua última injeção, **mas não será suficiente para o proteger de ficar infetado.**

É importante que vá às suas visitas planeadas para receber Aprettude injetável. Fale com o seu médico se está a pensar parar a PrPE.

Se parar de receber as injeções de Aprettude, pode ter de tomar outros medicamentos para reduzir o risco de ser infetado por VIH ou utilizar outras precauções para práticas sexuais seguras.

Problemas no fígado

Informe o seu médico se tem problemas no fígado. Pode ter de ser monitorizado mais frequentemente. *(Ver também “Efeitos indesejáveis pouco frequentes” na secção 4).*

Adolescentes

O seu médico irá discutir a sua saúde mental consigo antes e enquanto estiver a receber Aprettude. Diga ao seu médico se tiver problemas mentais. Poderá ter necessidade de ser monitorizado mais frequentemente *(Ver também secção 4).*

Reação alérgica

Aprettude contém cabotegravir, que é um inibidor da integrase. Os inibidores da integrase, incluindo cabotegravir, podem causar uma reação alérgica grave conhecida por *reação de hipersensibilidade*. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a observar enquanto estiver a receber Aprettude.

→ **Leia a informação** em “Efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4 deste folheto.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes que pesem menos de 35 kg, uma vez que não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Apretude

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo outros medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Apretude funciona ou podem aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis. Apretude pode também afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

Apretude não pode ser administrado com alguns outros medicamentos que podem afetar o bom funcionamento do medicamento. (ver “Não utilize Apretude” na secção 2). Estes incluem:

- *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital* (medicamentos para o tratamento da epilepsia e para a prevenção de convulsões).
- *rifampicina ou rifapentina* (medicamentos para o tratamento de algumas infeções bacterianas, como a tuberculose).

Informe o seu médico se estiver a tomar:

- **rifabutina** (para o tratamento de algumas infeções bacterianas, como a tuberculose). Pode ter de receber as injeções de Apretude mais frequentemente.

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar este medicamento. O seu médico poderá decidir que necessita de exames de rotina adicionais.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

Gravidez

Apretude não é recomendado durante a gravidez. O efeito de Apretude na gravidez é desconhecido. Fale com o seu médico: se puder engravidar, se planeia engravidar ou se ficar grávida. Não pare de ir às suas visitas para receber Apretude sem consultar o seu médico. O seu médico irá considerar o benefício para si e o risco para o seu bebé de iniciar/continuar Apretude.

Amamentação

Não se sabe se os componentes de Apretude podem passar para o leite materno. No entanto, o cabotegravir pode passar para o leite materno durante até 12 meses após a última injeção de Apretude. Se está a amamentar, ou a pensar amamentar, fale com o seu médico. O seu médico irá considerar o benefício e os riscos da amamentação para si e para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Apretude pode deixá-lo com tonturas e pode causar outros efeitos indesejáveis que o deixem menos alerta.

→ **Não conduza ou utilize máquinas** a não ser que tenha a certeza de que não é afetado.

3. Como Apretude é administrado

Este medicamento é administrado como uma injeção de 600 mg. Um enfermeiro ou um médico irá administrar-lhe Apretude através de uma injeção no músculo da sua nádega.

Deve ter um teste negativo ao VIH antes de lhe ser administrado Apretude.

A primeira e a segunda doses de Apretude serão administradas com um mês de intervalo. Depois da segunda dose, Apretude será administrado como uma injeção única, uma vez de 2 em 2 meses.

Antes de iniciar o tratamento com as injeções de Apretude, poderá decidir em conjunto com o seu médico tomar primeiro comprimidos de cabotegravir (denominado período de *introdução oral*). O período de introdução oral permite-lhe a si e ao seu médico avaliar se é oportuno avançar com as injeções.

Se decidir iniciar o tratamento com comprimidos:

- Deve tomar um comprimido de Apretude 30 mg, uma vez por dia, durante aproximadamente um mês.
- Deve receber a sua primeira injeção no mesmo dia da toma do seu último comprimido ou até 3 dias depois.
- Depois irá receber uma injeção de 2 em 2 meses.

Regime de injeção para a administração de 2 em 2 meses

Quando	Qual o medicamento
Primeira e segunda injeções, um mês de intervalo	Apretude 600 mg
Terceira injeção e em seguida, de dois em dois meses	Apretude 600 mg

Se lhe for administrado mais Apretude injetável do que deveria

Um médico ou enfermeiro administrará este medicamento, por isso é pouco provável que seja administrado em excesso. Se está preocupado, informe o médico ou enfermeiro e será tratado conforme necessário.

Caso tenha falhado uma injeção de Apretude

Contacte imediatamente o seu médico para marcar uma nova consulta.

É importante que mantenha as suas consultas habituais agendadas para receber a sua injeção e reduzir o risco de contrair o VIH (ver secção 2). Fale com o seu médico se está a pensar em interromper Apretude.

Fale com o seu médico se pensa que não poderá receber a sua injeção de Apretude na altura habitual. O seu médico poderá recomendar que tome cabotegravir comprimidos como alternativa, até poder receber Apretude injetável novamente.

Não pare de receber Apretude injetável sem o aconselhamento do seu médico.

Continue a receber as injeções de Apretude durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare a não ser por indicação do seu médico. Se parar e se ainda estiver em risco de contrair o VIH, o seu médico terá de iniciá-lo noutro medicamento para PrPE no prazo de 2 meses após a sua última injeção de Apretude.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Apretude contém cabotegravir, que é um inibidor da integrase. Os inibidores da integrase, incluindo cabotegravir, podem causar uma reação alérgica grave conhecida por reação de hipersensibilidade.

Se tiver algum dos seguintes sintomas:

- erupção na pele
- temperatura elevada (*febre*)
- falta de energia (*fadiga*)
- inchaço, por vezes da cara ou boca (*angioedema*), causando dificuldade em respirar
- dores musculares ou articulares.

→ **Consulte imediatamente um médico.** O seu médico poderá decidir efetuar testes ao seu fígado, rins ou sangue e poderá aconselhá-lo a parar de tomar Apretude.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- diarreia
- reações no local da injeção
 - muito frequentes: dor e desconforto, uma massa (induração) ou um nódulo endurecido
 - frequentes: vermelhidão (eritema), comichão (prurido), inchaço, sensação de calor, adormecimento (anestesia) ou contusão, (que pode incluir descoloração ou uma acumulação de sangue sob a pele)
 - pouco frequentes: acumulação de pus (abcesso)
- sensação de calor (pirexia)
- alterações da função hepática (transaminases aumentadas), conforme medida em análises ao sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- depressão
- ansiedade
- sonhos anormais
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- sensação de doença (náuseas)
- vómitos
- dor de estômago (dor abdominal)
- gases (flatulência)
- erupção na pele
- dor muscular (mialgia)
- falta de energia (fadiga)
- sensação de indisposição geral (mal-estar geral)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tentativa de suicídio
- pensamentos suicidas (principalmente em indivíduos que tiveram depressão ou problemas de saúde mental anteriormente)
- reação alérgica (hipersensibilidade)
- urticária
- inchaço (angioedema), por vezes da cara ou boca, causando dificuldade em respirar

- sensação de sonolência
- aumento de peso
- sensação de atordoamento, durante ou após uma injeção (reações vasovagais). Isto pode levar a desmaio.
- danos no fígado (hepatotoxicidade). Os sinais podem incluir amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, perda de apetite, comichão, sensibilidade no estômago, fezes de cor clara ou urina involuntariamente escura.
- Aumento da bilirrubina no sangue, um produto de decomposição dos glóbulos vermelhos, conforme medida em análises ao sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou enfermeiro.**

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Apretude

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O médico ou o enfermeiro é responsável pela conservação correta deste medicamento.

Não congelar.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Apretude

A substância ativa é cabotegravir.

Cada frasco para injetáveis de 3 ml contém 600 mg de cabotegravir.

Os outros componentes são:

Manitol (E421)

Polissorbato 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Apretude e conteúdo da embalagem

Cabotegravir é uma suspensão branca a rosa claro, disponível num frasco para injetáveis de vidro castanho com uma rolha de borracha e um selo de alumínio com uma tampa de plástico *flip*.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Países Baixos

Fabricante

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
Torrile
PR
43056
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Apretude

600 mg

suspensão injetável
de libertação prolongada

Cabotegravir

Via intramuscular

Instruções de Utilização

Visão geral

Em cada visita, é necessária uma injeção; cabotegravir 3 ml (600mg).

O cabotegravir é uma suspensão que não necessita de diluição ou reconstituição adicional.

O cabotegravir é apenas para uso por via intramuscular. Deve ser administrado na região glútea.

Nota: Recomenda-se a região ventroglútea.



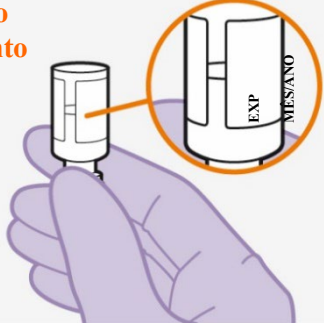

Informação de conservação

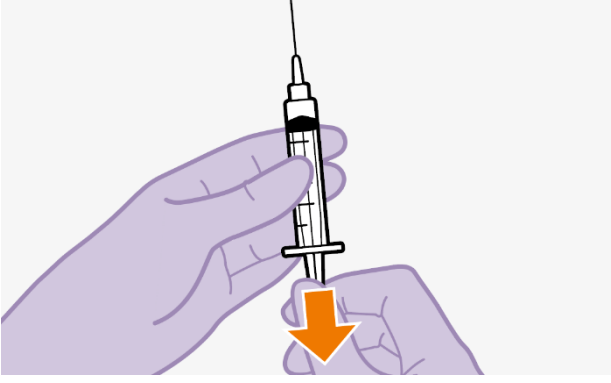
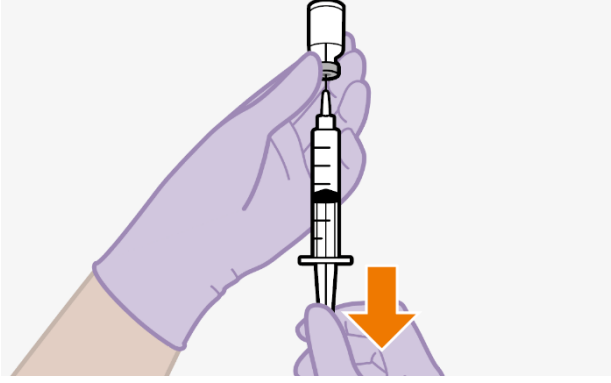
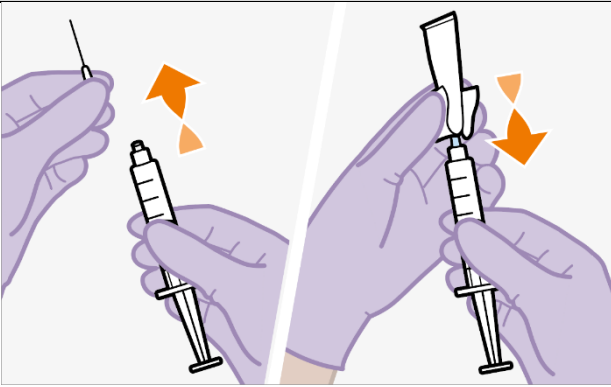
• As precauções de conservação estão detalhadas na embalagem.

Não congelar.

Para preparar a injeção

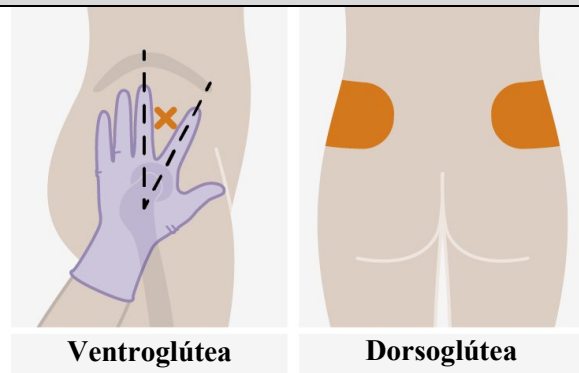
- 1 seringa Luer-Lock (5 ml)
- 1 dispositivo de aspiração ou agulha de aspiração Luer-Lock (para introduzir a suspensão)

Para administrar a injeção	
<ul style="list-style-type: none"> • 1 agulha Luer-Lock adicional (usar a agulha de segurança se disponível) de calibre 23, 1,5 polegadas <p>Considerar a constituição do doente e utilizar o conhecimento médico para selecionar um comprimento de agulha de injeção adequado.</p>	
Também irá necessitar de	
<ul style="list-style-type: none"> • Luvas não estéreis • 2 compressas com álcool • 1 compressa de gaze • Um recipiente para objetos cortantes adequado 	
Preparação	
1. Examinar o frasco para injetáveis	
<p>Verificar o prazo de validade e o medicamento</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Verificar se o prazo de validade não passou. <p>Não utilizar se o prazo de validade já tiver passado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspeccionar o frasco para injetáveis. Se conseguir ver matéria estranha, não utilizar o produto. <p>Nota: O frasco para injetáveis de cabotegravir tem uma tonalidade acastanhada no vidro.</p>
2. Agitar vigorosamente	
<p>10 seg.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Segurar firmemente o frasco para injetáveis e agitar vigorosamente durante 10 segundos conforme indicado. • Inverter o frasco para injetáveis e verificar a ressuspensão. Deve ter um aspeto uniforme. Se a suspensão não estiver uniforme, agitar o frasco para injetáveis novamente. • É normal ver pequenas bolhas de ar. • Retirar a tampa do frasco para injetáveis. • Limpar a rolha de borracha com uma compressa com álcool.

	<p>Não deixar que nada entre em contacto com a rolha de borracha depois de a limpar.</p>
<h3>3. Preparar a seringa e a agulha</h3>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar a preparar a injeção de acordo com as orientações locais. • Exemplo: prender a agulha de aspiração na seringa. • Recomenda-se que injete 1 ml de ar no frasco para injetáveis para permitir a aspiração do volume necessário.
<h3>4. Introduzir a dose lentamente</h3>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Inverter a seringa e o frasco e retirar lentamente o máximo de líquido possível para a seringa. Pode haver mais líquido do que a quantidade da dose. <p>Nota: Verificar se a suspensão tem um aspeto uniforme e é branca a rosa claro.</p>
<h3>5. Prender a agulha de injeção</h3>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Abrir a embalagem da agulha parcialmente para expor a base da agulha. • Mantendo a seringa em posição vertical, enroscar firmemente a seringa na agulha. • Prender a agulha de injeção. • Retirar a embalagem da agulha da agulha.

Injeção

6. Preparar o local da injeção

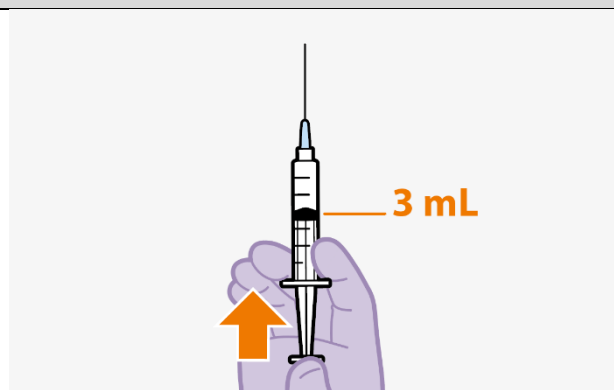


As injeções devem ser administradas na região glútea. Selecionar uma das regiões seguintes para a injeção:

- Ventroglútea (recomendada)
- Dorsoglútea (quadrante superior externo)

Nota: Apenas para via intramuscular glútea. **Não** injetar por via intravenosa.

7. Remover o líquido extra



- Retirar a tampa da agulha de injeção.
- Segurar a seringa com a agulha a apontar para cima. Pressionar o êmbolo até aos 3 ml para remover o líquido extra e quaisquer bolhas de ar.

Nota: Limpar o local da injeção com uma compressa com álcool. Deixar que a pele seque ao ar antes de continuar.

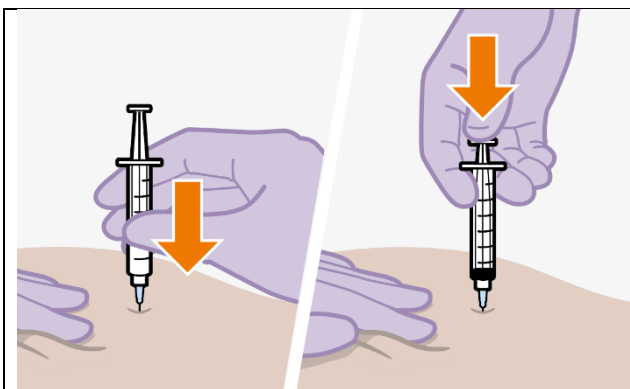
8. Esticar a pele



Utilizar a técnica de injeção em Z para minimizar o vazamento do medicamento do local da injeção.

- Arrastar firmemente a pele que cobre o local da injeção, deslocando-a cerca de 2,5 cm.
- Mantenha-a segura nesta posição para a injeção.

9. Injetar a dose



- Inserir a agulha em toda a sua profundidade ou o suficiente para atingir o músculo.
- Ainda segurando a pele esticada – pressionar lentamente o êmbolo até ao fim.
- Certifique-se de que a seringa está vazia.
- Retirar a agulha e soltar imediatamente a pele esticada.

10. Avaliar o local da injeção



- Exercer pressão sobre o local da injeção utilizando uma gaze.
 - Pode utilizar-se um penso pequeno se ocorrer hemorragia.
 - Descartar as agulhas, a seringa e o frasco para injetáveis utilizados de acordo com a legislação local sobre saúde e segurança.
- !** Não massajar a área.

Perguntas e Respostas

1. Se a embalagem tiver sido conservada no frigorífico, é seguro aquecer o frasco para injetáveis para atingir a temperatura ambiente mais rapidamente?

Deve aguardar, pelo menos, 15 minutos antes de estar pronto para administrar a injeção, para permitir que o medicamento alcance a temperatura ambiente.

É melhor deixar o frasco para injetáveis atingir a temperatura ambiente naturalmente. No entanto, pode utilizar o calor das suas mãos para acelerar o tempo de aquecimento, mas certifique-se de que o frasco para injetáveis não atinge uma temperatura superior a 30 °C.

Não utilize outros métodos de aquecimento.

2. Por quanto tempo é que o medicamento pode ser deixado na seringa?

É melhor injetar o medicamento (à temperatura ambiente) assim que possível depois de introduzido na seringa. Contudo, este medicamento pode permanecer na seringa durante até 2 horas antes de ser injetado.

Se o medicamento permanecer na seringa por mais de 2 horas, a seringa cheia e a agulha devem ser descartadas.

3. Porque é necessário injetar ar no frasco para injetáveis?

A injeção de 1 ml de ar no frasco para injetáveis facilita a introdução da dose para dentro da seringa.

Sem o ar, algum líquido pode fluir novamente para o frasco para injetáveis involuntariamente, deixando menos medicamento do que o pretendido na seringa.

4. Porque é que a administração ventroglútea é recomendada?

A abordagem ventroglútea, no músculo glúteo médio, é recomendada porque está localizada longe dos principais nervos e vasos sanguíneos. A abordagem dorsoglútea, no músculo glúteo máximo, é aceitável, se o profissional de saúde assim o preferir. A injeção não deve ser administrada em nenhum outro local.

Folheto informativo: Informação para o doente

Apretude 30 mg comprimidos revestidos por película cabotegravir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Apretude e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Apretude
3. Como tomar Apretude
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Apretude
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Apretude e para que é utilizado

Apretude contém a substância ativa cabotegravir. O cabotegravir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados inibidores da integrase (*INIs*).

Apretude é utilizado para ajudar a prevenir a infeção por VIH-1 em adultos e adolescentes que pesem, pelo menos 35 kg que estão em risco elevado de infeção. A isto chama-se **profilaxia pré-exposição: PrPE** (ver secção 2).

Deve ser utilizada em associação com práticas de sexo seguro, tais como a utilização de preservativos.

O seu médico poderá aconselhá-lo a tomar Apretude comprimidos antes de receber uma injeção de Apretude pela primeira vez (denominado período de *introdução oral*, ver secção 3).

Se estiver a receber Apretude injetável, mas não puder receber a sua injeção, o seu médico poderá também recomendar que tome Apretude comprimidos em alternativa, até que possa receber a injeção novamente (ver secção 3).

2. O que precisa de saber antes de tomar Apretude

Não tome Apretude:

- se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) ao cabotegravir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se é **VIH positivo** ou se não sabe se é VIH positivo. Apretude pode apenas ajudar a reduzir o seu risco de contrair VIH antes de ser infetado. **Deve ser testado** para garantir que é VIH negativo antes de tomar Apretude.
- se está a **tomar algum dos seguintes medicamentos:**
 - *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital* (medicamentos para o tratamento da epilepsia e para a prevenção de convulsões).

- *rifampicina ou rifapentina* (medicamentos para o tratamento de algumas infeções bacterianas, como a tuberculose).

Estes medicamentos reduzem a eficácia de Apretude diminuindo a quantidade de Apretude no sangue.

➔ Se acha que isto se aplica a si, ou se tiver dúvidas, **informe o seu médico**.

Advertências e precauções

Tomar apenas Apretude pode não prevenir a infeção por HIV.

A infeção por VIH é transmitida por contacto sexual com alguém que é VIH positivo ou por transferência de sangue infetado. Embora Apretude reduza o risco de ficar infetado, ainda pode contrair o VIH enquanto estiver a tomar este medicamento.

Devem ser tomadas outras medidas para reduzir ainda mais o seu risco de contrair o VIH:

- **Faça testes** a outras infeções sexualmente transmissíveis quando o seu médico o indicar. Estas infeções facilitam a infeção por VIH.
- **Utilize um preservativo** quando praticar sexo oral ou sexo com penetração.
- Não partilhe ou reutilize agulhas ou outros utensílios de injeção ou de uso de drogas.
- Não partilhe artigos pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais (tais como lâminas de barbear ou escovas de dentes).

Fale com o seu médico sobre as precauções adicionais necessárias para reduzir ainda mais o risco de contrair o VIH.

Reduzir o risco de contrair o VIH:

Existe um risco de resistência a este medicamento se ficar infetado com o VIH. Isto significa que o medicamento não irá evitar a infeção por VIH. Para minimizar este risco e prevenir a infeção por VIH, é importante que:

- **tome Apretude comprimidos todos os dias** para reduzir o seu risco, não apenas quando achar que esteve em risco de ser infetado por VIH. Não falhe nenhuma dose de Apretude nem pare de o tomar. Doses esquecidas podem aumentar o seu risco de ser infetado por VIH.
- **faça testes ao VIH** quando o seu médico indicar. Deve ser testado regularmente para garantir que continua a ser VIH-1 negativo enquanto estiver a tomar Apretude.
- **informe imediatamente o seu médico** se acha que pode ter sido infetado por VIH (poderá ter doença gripal). O seu médico pode querer fazer mais testes para garantir que continua a ser VIH negativo.

Problemas no fígado

Informe o seu médico se tem problemas no fígado. Pode ter de ser monitorizado mais frequentemente. (*Ver também “Efeitos indesejáveis pouco frequentes” na secção 4*).

Adolescentes

O seu médico irá discutir a sua saúde mental consigo antes e enquanto estiver a receber Apretude. Diga ao seu médico se tiver problemas mentais. Poderá ter necessidade de ser monitorizado mais frequentemente (*Ver também secção 4*).

Reação alérgica

Apretude contém cabotegravir, que é um inibidor da integrase. Os inibidores da integrase, incluindo cabotegravir, podem causar uma reação alérgica grave conhecida por *reação de hipersensibilidade*. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a observar enquanto estiver a receber Apretude.

→ **Leia a informação** em “Efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4 deste folheto.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com menos de 12 anos de idade ou que pesem menos de 35 kg, uma vez que não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Apretude

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo outros medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Apretude funciona ou podem aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis. Apretude pode também afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

Apretude não pode ser administrado com alguns outros medicamentos que podem afetar o bom funcionamento do medicamento (ver “Não tome Apretude comprimidos” na secção 2). Estes incluem:

- *carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína* (medicamentos para o tratamento da epilepsia e para a prevenção de convulsões).
- *rifampicina ou rifapentina* (medicamentos para o tratamento de algumas infeções bacterianas, como a tuberculose).

Informe o seu médico se estiver a tomar:

- **antiácidos** (medicamentos para o tratamento da indigestão e da azia). Os antiácidos podem impedir que o medicamento em Apretude comprimidos seja absorvido para o seu organismo. **Não tome estes medicamentos** durante as 2 horas anteriores a tomar Apretude ou durante, pelo menos, 4 horas depois de o ter tomado.

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar este medicamento. O seu médico poderá decidir que necessita de exames de rotina adicionais.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

Gravidez

Apretude não é recomendado durante a gravidez. O efeito de Apretude na gravidez é desconhecido. Fale com o seu médico: se puder engravidar, se planeia engravidar ou se ficar grávida. O seu médico irá considerar o benefício para si e o risco para o seu bebé de iniciar/continuar Apretude.

Amamentação

Não se sabe se os componentes de Apretude podem passar para o leite materno.

Se está a amamentar, ou a pensar amamentar, fale com o seu médico. O seu médico irá considerar o benefício e os riscos da amamentação para si e para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Apretude pode deixá-lo com tonturas e pode causar outros efeitos indesejáveis que o deixem menos alerta.

→ **Não conduza ou utilize máquinas** a não ser que tenha a certeza de que não é afetado.

Apretude contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Apretude contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Apretude

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve ter um teste negativo ao VIH antes de tomar Apretude.

Ao iniciar o tratamento com as injeções de Apretude, poderá decidir em conjunto com o seu médico iniciar primeiro o tratamento com cabotegravir comprimidos num período de introdução oral. Isto permite ao seu médico avaliar se é oportuno avançar com as injeções.

Se decidir iniciar o tratamento com os comprimidos para a introdução oral:

- Deve tomar um comprimido de Apretude 30 mg, uma vez por dia, durante aproximadamente um mês.
- **Após um mês de comprimidos**, deve receber a sua primeira injeção no mesmo dia da toma do seu último comprimido ou até 3 dias depois.
- Depois irá receber uma injeção de 2 em 2 meses.

Esquema de introdução oral

Quando	Qual o medicamento
Durante o 1º mês	comprimido de 30 mg de Apretude uma vez por dia
No 2º mês e 3º mês	injeção de 600 mg de Apretude em cada mês
A partir do 5º mês	injeção de 600 mg de Apretude de dois em dois meses

Se não puder receber a sua injeção de Apretude, o seu médico poderá recomendar que tome Apretude comprimidos em alternativa, até poder receber a injeção novamente.

Como tomar os comprimidos

Os comprimidos de Apretude devem ser engolidos com uma pequena quantidade de água. Podem ser tomados com ou sem alimentos.

Não tome antiácidos (medicamentos para o tratamento da indigestão e da azia) durante as 2 horas anteriores a tomar um comprimido de Apretude ou durante, pelo menos, 4 horas depois de o ter tomado, uma vez que podem impedir a absorção de Apretude comprimidos para o seu organismo e torná-lo menos eficaz.

Se tomar mais Apretude do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos de Apretude, **contacte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento** e será tratado conforme necessário. Se possível, mostre o frasco de comprimidos de Apretude.

Caso se tenha esquecido de tomar Apretude

Se perceber no espaço de 12 horas antes do horário em que costuma tomar Apretude, tome o comprimido esquecido o mais depressa possível. Se perceber depois de 12 horas, salte essa dose e tome a dose seguinte como habitualmente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se vomitar menos de 4 horas após a toma de Apretude, tome outro comprimido. Se vomitar mais de 4 horas após a toma de Apretude, não precisa de tomar outro comprimido antes da dose seguinte programada.

Não pare de tomar Apretude sem o aconselhamento do seu médico

Tome Apretude durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare de tomar a não ser por indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Apretude contém cabotegravir, que é um inibidor da integrase. Os inibidores da integrase, incluindo cabotegravir, podem causar uma reação alérgica grave conhecida por reação de hipersensibilidade.

Se tiver algum dos seguintes sintomas:

- erupção na pele
- temperatura elevada (*febre*)
- falta de energia (*fadiga*)
- inchaço, por vezes da cara ou boca (*angioedema*), causando dificuldade em respirar
- dores musculares ou articulares.

→ **Consulte imediatamente um médico.** O seu médico poderá decidir efetuar testes ao seu fígado, rins ou sangue e poderá aconselhá-lo a parar de tomar Apretude.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- diarreia
- sensação de calor (*pirexia*)
- alterações da função hepática (transaminases aumentadas), conforme medida em análises ao sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- depressão
- ansiedade
- sonhos anormais
- dificuldade em dormir (*insónia*)
- tonturas
- sensação de doença (*náuseas*)
- vómitos
- dor de estômago (*dor abdominal*)
- gases (*flatulência*)
- erupção na pele
- dor muscular (*mialgia*)

- falta de energia (fadiga)
- sensação de indisposição geral (mal-estar geral)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tentativa de suicídio e pensamentos suicidas (principalmente em indivíduos que tiveram depressão ou problemas de saúde mental anteriormente)
- reação alérgica (hipersensibilidade)
- urticária
- inchaço (angioedema), por vezes da cara ou boca, causando dificuldade em respirar
- sensação de sonolência
- aumento de peso
- danos no fígado (hepatotoxicidade). Os sinais podem incluir amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, perda de apetite, comichão, sensibilidade no estômago, fezes de cor clara ou urina involuntariamente escura
- Aumento da bilirrubina no sangue, um produto de decomposição dos glóbulos vermelhos, conforme medida em análises ao sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou enfermeiro.**

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Apretude comprimidos

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Apretude

A substância ativa é cabotegravir. Cada comprimido contém 30 mg de cabotegravir.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
 Celulose microcristalina (E460)
 Hipromelose (E464)
 Carboximetilamido sódico
 Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)

Qual o aspeto de Apertude e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Apertude são comprimidos revestidos por película, brancos, ovais, gravados com “SV CTV” numa das faces.

Os comprimidos revestidos por película estão disponíveis em frascos fechados com tampas resistentes à abertura por crianças.

Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
viiv.med.info@viihealthcare.com

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.vi.pt@viihealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.