

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apretude 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține cabotegravir 600 mg în 3 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Suspensie de culoare albă până la roz pal.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Apretude este indicat în combinație cu practici privind creșterea siguranței actului sexual pentru profilaxia ante-expunere (PrEP) în vederea reducerii riscului infecției cu HIV-1 dobândită pe cale sexuală la adulții și adolescenții cu risc crescut, cu o greutate de cel puțin 35 kg (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Apretude trebuie prescris de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în gestionarea PrEP HIV.

Fiecare injecție trebuie administrată de un profesionist din domeniul sănătății.

Persoanele trebuie să fie testate pentru HIV-1 înainte de inițierea tratamentului cu cabotegravir și la fiecare injecție ulterioară cu cabotegravir (vezi pct 4.3). Un test combinat antigen/anticorpi precum și un test pe bază de HIV-ARN trebuie să fie ambele negative. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să efectueze ambele teste, chiar dacă rezultatul testului pe bază de HIV-ARN va fi disponibil după injectarea cabotegravir. Dacă nu este disponibilă o strategie de testare combinată care să includă ambele teste, testarea trebuie să urmeze ghidurile locale.

Înainte de inițierea tratamentului cu Apretude, trebuie selectate cu atenție persoanele care sunt de acord cu programul stabilit de administrare și consiliate cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare programate pentru a reduce riscul de dobândire a infecției HIV.

Furnizorul de asistență medicală și persoana pot decide utilizarea cabotegravir sub formă de comprimate ca tratament preliminar oral anterior inițierii tratamentului pe cale injectabilă cu Apretude

pentru a se evalua tolerabilitatea sau pot începe tratamentul direct cu Apretude injecții (vezi Tabelul 2 și Tabelul 3 pentru recomandări privind dozele).

## Doze

### Tratament preliminar pe cale orală

Consultați RCP-ul comprimatului oral Apretude pentru informații despre tratamentul preliminar pe cale orală.

### Injecția

#### *Injecțiile de inițiere*

Doza inițială recomandată este de 600 mg într-o singură injecție administrată intramuscular. Atunci când este utilizat ca tratament preliminar pe cale orală, prima injecție trebuie planificată pentru ultima zi de tratament preliminar pe cale orală sau în decurs de 3 zile după acesta.

După o lună, trebuie administrată o a doua injecție intramusculară în doză de 600 mg. Persoanelor li se poate administra a doua injecție de inițiere de 600 mg în interval de până la 7 zile înainte sau după data programată pentru administrare.

#### *Injecțiile de continuare a tratamentului – la interval de 2 luni una de cealaltă*

După a doua injecție de inițiere, doza injectabilă recomandată pentru continuarea tratamentului la adulți constă într-o singură injecție intramusculară în doză de 600 mg, administrată la interval de 2 luni. Persoanelor li se pot administra injecții în interval de până la 7 zile înainte și după data programată pentru administrarea dozelor injectabile.

**Tabelul 1 Schema de administrare recomandată pentru tratamentul administrat pe cale intramusculară**

	<b>Injecțiile de inițiere (la interval de o lună una de cealaltă)</b>	<b>Injecțiile de continuare (la interval de 2 luni una de cealaltă)</b>
<b>Medicament</b>	<b>Direct prin injecție: lunile 1 și 2 <u>sau</u> După tratamentul preliminar pe cale orală: lunile 2 și 3</b>	<b>La două luni după ultima injecție de inițiere și ulterior la intervale de 2 luni</b>
Cabotegravir	600 mg	600 mg

### Doze omise

Persoanele care nu se prezintă la o vizită programată de administrare a injecțiilor trebuie reevaluate pentru a se verifica dacă reluarea PrEP rămâne o opțiune adecvată.

Dacă o întârziere de mai mult de 7 zile de la data programată de injectare nu poate fi evitată, va fi omisă o doză, prin urmare, un comprimat de 30 mg cabotegravir poate fi utilizat o dată pe zi, pe o durată de până la două luni, pentru a înlocui o vizită de injectare programată. Prima doză de tratament pe cale orală trebuie administrată la două luni (+/- 7 zile) după administrarea ultimei doze injectabile de cabotegravir. Pentru perioadele PrEP cu administrare orală mai mari de două luni, se recomandă un regim alternativ PrEP.

Administrarea prin injecție trebuie reluată în ziua în care se termină administrarea orală sau în decurs de 3 zile, așa cum se recomandă în Tabelul 2.

**Tabelul 2      Recomandări privind administrarea dozelor injectabile după omiterea unor injecții sau după PrEP pe cale orală pentru a înlocui o injecție**

<b>Doze omise</b>	
<b>Intervalul de timp de la ultima injecție</b>	<b>Recomandări</b>
<b>Dacă injecția a 2-a este omisă și timpul de la prima injecție este:</b>	
≤ 2 luni	Se administrează o doză injectabilă de 600 mg imediat ce este posibil și se continuă cu schema de administrare la fiecare 2 luni a injecțiilor.
> 2 luni	Se reinițiază tratamentul persoanei cu doză de inițiere de 600 mg, urmată de o a doua doză de inițiere de 600 mg, o lună mai târziu. Apoi se continuă urmând schema de administrare a injecției o dată la 2 luni.
<b>Dacă injecția a 3-a sau injecția ulterioară este omisă și timpul de la injecția anterioară este:</b>	
≤ 3 luni	Se administrează o doză injectabilă de 600 mg imediat ce este posibil și se continuă cu schema de administrare la fiecare 2 luni a injecțiilor.
> 3 luni	Se reinițiază tratamentul persoanei cu doză de inițiere de 600 mg, urmată de o a doua doză de inițiere de 600 mg, o lună mai târziu. Apoi se continuă urmând schema de administrare a injecției o dată la 2 luni.

#### Grupe speciale de persoane

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice. Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea cabotegravir la persoanele cu vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiența hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh A sau B). Cabotegravir nu a fost studiat la persoanele cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C, [vezi pct. 5.2]). Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la o persoană cu insuficiență hepatică severă.

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele cu insuficiență renală ușoară până la severă (ClCr <30 ml/minut și care nu sunt tratate prin dializă [vezi pct. 5.2]). Cabotegravir nu a fost studiat la persoanele cu boală renală în stadiu terminal care urmează tratament de suplere a funcției renale. Întrucât cabotegravir se leagă de proteinele plasmatiche în proporție mai mare de 99%, nu se așteaptă ca dializa să modifice nivelurile de expunere la cabotegravir. Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la o persoană care urmează tratament de suplere a funcției renale.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea cabotegravir la copii și adolescenți cu o greutate de cel puțin 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Pentru administrare intramusculară. Injecțiile trebuie administrate în regiunea ventrogluteală (recomandată deoarece este situată departe de nervii și vasele de sânge majori/majore) sau cea dorsogluteală.

Administrarea trebuie să se facă cu atenție pentru a evita injectarea accidentală într-un vas de sânge.

Odată ce suspensia a fost extrasă în seringă, injecția trebuie administrată cât mai curând posibil, dar poate rămâne în seringă până la 2 ore. Dacă medicamentul rămâne în seringă mai mult de 2 ore, seringă umplută și acul trebuie aruncate.

Atunci când administrează injecția cu Apretude, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare indicele de masă corporală (IMC) al persoanei pentru a fi siguri că acul este suficient de lung pentru a ajunge la mușchiul gluteal.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Persoane cu statut HIV-1 necunoscut sau pozitiv (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Utilizare concomitent cu rifampicină, rifapentină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină sau fenobarbital (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Strategia globală de prevenție a infecției cu HIV-1

Apretude nu este întotdeauna eficient în prevenirea infecției cu HIV-1 (vezi pct. 5.1).

Concentrațiile cabotegravir asociate cu activitatea antivirală semnificativă (> 4x concentrația inhibitoroare ajustată în funcție de proteine (Protein Adjusted-Inhibitory Concentration), PA-IC90, vezi pct. 5.2) sunt obținute și menținute până la câteva ore, după inițierea tratamentului preliminar pe cale orală și până la 7 zile de la prima injecție (fără tratament preliminar pe cale orală). Nu se cunoaște exact perioada de timp până la instalarea protecției maxime împotriva infecției cu HIV-1, după inițierea administrării Apretude pentru PrEP HIV-1.

Apretude trebuie utilizat pentru PrEP în cadrul strategiei globale de prevenție a infecției cu HIV-1, inclusiv utilizarea altor măsuri de prevenție HIV-1 (de exemplu, cunoașterea statusului HIV-1, testarea periodică pentru alte infecții transmise pe cale sexuală, utilizarea prezervativului).

Apretude trebuie utilizat numai în vederea reducerii riscului de contactare a HIV-1 la persoanele confirmate ca fiind HIV-negative (vezi pct. 4.3). Persoanele trebuie reconfirmate ca fiind HIV-negative la fiecare injecție ulterioară de Apretude. Un test combinat antigen/anticorpi precum și un test pe bază de HIV-ARN trebuie să fie ambele negative. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să efectueze ambele teste, chiar dacă rezultatul testului pe bază de HIV-ARN va deveni disponibil după injectarea cabotegravir. Dacă nu este disponibilă o strategie de testare combinată care să includă ambele teste, testarea trebuie să urmeze ghidurile locale în timpul tratamentului cu Apretude.

Dacă simptomele clinice concordante cu infecția virală acută sunt prezente și recente (< 1 lună) se suspectează expuneri la HIV-1, statusul HIV-1 trebuie reconfirmat.

#### Riscul potențial de apariție a rezistenței

Există riscul potențial de dezvoltare a rezistenței la cabotegravir dacă o persoană dobândește HIV-1 înainte, fie în timpul tratamentului cu Apretude, fie după întreruperea tratamentului cu Apretude (vezi Proprietățile de acțiune pe termen lung ale Apretude injectabil). Pentru a minimiza acest risc, este esențial să se confirme statusul HIV-1 negativ la fiecare injecție ulterioară de Apretude. Un test combinat antigen/anticorpi precum și un test pe bază de HIV-ARN trebuie să fie ambele negative. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să efectueze ambele teste, chiar dacă rezultatul testului pe bază de HIV-ARN va deveni disponibil după injectarea cabotegravir. Dacă nu este disponibilă o strategie de

testare combinată care să includă ambele teste, testarea trebuie să urmeze ghidurile locale. Persoanele care sunt diagnosticate cu HIV-1, trebuie să înceapă imediat terapia antiretrovirală (TAR).

Apretude în monoterapie nu constituie un regim complet pentru tratamentul infecției cu HIV-1, iar mutațiile HIV-1 rezistente au apărut la unele persoane cu infecție cu HIV-1 nedetectată care iau doar Apretude.

### Importanța complianței la tratament

Persoanele trebuie consiliate periodic pentru a respecta strict tratamentul preliminar pe cale orală recomandat și schema de administrare a injecțiilor pentru a reduce riscul de infecție cu HIV-1 și dezvoltarea potențială a rezistenței.

### Proprietățile de acțiune pe termen lung ale Apretude injectabil

Concentrațiile reziduale de cabotegravir pot rămâne în circulația sistemică a persoanelor pentru perioade îndelungate (până la 12 luni sau mai mult timp), prin urmare, trebuie luate în considerare caracteristicile privind eliberare prelungită a Apretude injectabil, atunci când medicamentul este întrerupt și sunt administrate pentru PrEP forme alternative fără acțiune prelungită, atâta timp cât sau în orice moment, riscul de a dobândi HIV este prezent în lunile după întreruperea tratamentului cu Apretude (vezi pct. 5.2).

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să discute cu persoanele aflate la vârsta fertilă sau în timpul sarcinii cu privire la beneficiul-riscul utilizării Apretude (vezi pct. 4.6).

### Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate asociate cu administrarea inhibitorilor de integrază, inclusiv cabotegravir. Aceste reacții sunt caracterizate prin erupție cutanată tranzitorie, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție a organelor, inclusiv leziuni hepatice. Tratamentul cu Apretude și alte medicamente suspectate se întrerupe imediat, în cazul în care apar semne sau simptome de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, edeme faciale, hepatită, eozinofilie sau angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2, Proprietățile de acțiune pe termen lung ale Apretude injectabil și 4.8).

### Toxicitate hepatică

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate la un număr redus de persoane cărora li s-a administrat cabotegravir și care prezentau sau nu boli hepatice preexistente (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, administrarea cabotegravir ca tratament preliminar pe cale orală a servit la identificarea persoanelor care pot prezenta risc de toxicitate hepatică.

Se recomandă monitorizarea clinică și de laborator și administrarea Apretude trebuie întreruptă dacă hepatotoxicitatea este confirmată, iar persoanele sunt tratate conform indicațiilor clinice (vezi Proprietățile de acțiune pe termen lung ale Apretude injectabil).

### Adolescenți

Au fost raportate idei suicidare și tentative de sinucidere în timpul tratamentului cu cabotegravir, în special la cei cu boli psihiatrice preexistente (vezi pct. 4.8). Deși studiile clinice nu au arătat o incidență crescută a bolilor psihiatrice la adolescenți în comparație cu subiecții adulți, având în vedere vulnerabilitatea populației de adolescenți, adolescenții trebuie consiliați înainte de prescriere și periodic în timpul tratamentului cu Apretude, și tratați conform indicațiilor clinice.

### Interacțiuni cu alte medicamente

Se recomandă prudență în cazul prescrierii Apretude injectabil împreună cu medicamente care îi pot reduce nivelul de expunere (vezi pct. 4.5).

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

##### Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii cabotegravir

Cabotegravir este preponderent metabolizat de uridin-difosfat-glucuronosil-transferază (UGT) 1A1 și într-o proporție mai mică de UGT1A9. Se așteaptă ca medicamentele care sunt inductori puternici ai UGT1A1 sau UGT1A9 să scadă concentrațiile plasmatice ale cabotegravir, determinând pierderea eficacității (vezi pct. 4.3 și Tabelul 3, de mai jos). La persoanele cu metabolizare lentă pe calea UGT1A1, reflectând un nivel maxim de inhibiție clinică a UGT1A1, valorile medii ale ASC,  $C_{max}$  și  $C_{tau}$  pentru cabotegravir administrat pe cale orală au crescut de până la 1,5 ori. Nu sunt recomandate ajustări ale dozei de Apretude în prezența inhibitorilor de UGT1A1.

Cabotegravir este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) și proteina de rezistență în cancerul mamar (breast cancer resistance protein, BCRP), însă, datorită gradului înalt de permeabilitate, nu se anticipează modificări ale absorbției la administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai gp-P sau BCRP.

##### Efectul cabotegravir asupra farmacocineticii altor medicamente

*In vivo*, cabotegravir nu a avut niciun efect asupra midazolamului, un substrat al citocromului P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

*In vitro*, cabotegravir a inhibat transportorii anionici organici (OAT)1 ( $CI_{50}=0,81 \mu m$ ) și OAT3 ( $CI_{50}=0,41 \mu m$ ). Prin urmare se recomandă prudență la administrarea împreună cu medicamentele substrat pentru OAT1/3 care au un indice terapeutic îngust (de exemplu, metotrexat).

Pe baza profilului de interacțiuni cu alte medicamente din studiile clinice și *in vitro*, nu este de așteptat ca medicamentul cabotegravir să modifice concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiretrovirale, printre care inhibitorii de protează, inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitorii integrazei, inhibitorii de intrare sau ibalizumab.

Nu s-au efectuat studii cu cabotegravir injectabil privind interacțiunile medicamentoase. Datele referitoare la interacțiunile medicamentoase furnizate în Tabelul 3 sunt preluate din studiile privind cabotegravir cu administrare orală (creșterea este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, absența modificărilor prin “↔”, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp prin “ASC”, concentrația plasmatică maximă observată prin “ $C_{max}$ ”, iar concentrația plasmatică la sfârșitul intervalului dintre administrările dozelor prin “ $C\tau$ ”).

**Tabelul 3 Interacțiuni medicamentoase**

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea-concomitentă
<i>Medicamente antivirale împotriva HIV-1</i>		
Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei: Etravirină	Cabotegravir ↔ ASC ↑ 1% $C_{max}$ ↑ 4% $C\tau$ ↔ 0%	Etravirina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei de Apretude atunci când se începe administrarea injecțiilor după tratamentul cu etravirină.
Inhibitori non-nucleozidici ai revers	Cabotegravir ↔ ASC ↑ 12%	Rilpivirina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este

transcriptazei: Rilpivirină	$C_{max}$ ↑ 5% $C_t$ ↑ 14% Rilpivirină ↔ ASC ↓ 1% $C_{max}$ ↓ 4% $C_t$ ↓ 8%	necesară ajustarea dozei de Apretude sau rilpivirină în cazul administrării concomitente.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenitoină Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Inductorii metabolici pot scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Rifampicină	Cabotegravir ↓ ASC ↓ 59% $C_{max}$ ↓ 6%	Rifampicina a scăzut semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic. Nu au fost stabilite recomandările privind dozele în cazul administrării Apretude concomitent cu rifampicina și administrarea concomitentă a Apretude cu rifampicina este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifapentină	Cabotegravir ↓	Rifapentina poate scădea semnificativ concentrațiile plasmatice ale cabotegravir. Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	Cabotegravir ↓ ASC ↓ 21% $C_{max}$ ↓ 17% $C_t$ ↓ 26%	Atunci când rifabutina este inițiată înainte sau concomitent cu prima injecție de inițiere cu cabotegravir, schema de administrare recomandată a cabotegravir este o injecție de 600 mg, urmată 2 săptămâni mai târziu de o a doua injecție de inițiere de 600 mg și lunar, ulterior, în timpul tratamentului cu rifabutină.  Când rifabutina este inițiată în momentul celei de-a doua injecții de inițiere sau mai târziu, schema de administrare recomandată este de 600 mg, lunar, în timpul tratamentului cu rifabutină.  După oprirea rifabutinei, schema de administrare recomandată a cabotegravir este de 600 mg la fiecare 2 luni.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol (EE) și Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ ASC ↑ 2% $C_{max}$ ↓ 8% $C_t$ ↔ 0%  LNG ↔ AUC ↑ 12% $C_{max}$ ↑ 5% $C_t$ ↑ 7%	Cabotegravir nu a modificat semnificativ, într-o măsură relevantă clinic, concentrațiile plasmatice ale etinilestradiolului și levonorgestrelului. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu Apretude.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.



## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la caracteristicile privind eliberarea prelungită a injecției de cabotegravir. Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie discutate beneficiile și riscurile inițierii/continuării PrEP cu Apretude (vezi pct. 4.4).

### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea cabotegravir la femeile gravide. Efectul cabotegravir asupra sarcinii nu este cunoscut.

Cabotegravir nu a avut efect teratogen în studiile efectuate la femele de șobolan și iepure gestante, însă a generat efecte toxice asupra funcției de reproducere la animale la expuneri mai mari decât doza terapeutică (vezi pct. 5.3). Relevanța pentru sarcină la om a acestor rezultate nu este cunoscută.

Nu se recomandă utilizarea Apretude injectabil în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul anticipat pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Cabotegravir a fost depistat în circulația sistemică timp de până la 12 luni sau mai mult după administrarea unei injecții, prin urmare, trebuie luat în considerare potențialul de expunere fetală în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4).

### Alăptarea

Pe baza datelor din studiile la animale, este de așteptat ca medicamentul cabotegravir să fie secretat în laptele uman, deși acest lucru nu a fost confirmat la om. Cabotegravir poate fi prezent în laptele uman timp de până la 12 luni sau mai mult după administrarea ultimei injecții de Apretude.

Se recomandă ca femeile să alăpteze numai dacă beneficiul așteptat justifică riscul potențial pentru sugar.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectele cabotegravir asupra fertilității la bărbați sau femei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale cabotegravir asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Persoanele trebuie informate că au fost raportate amețeli, somnolență și oboseală în timpul tratamentului cu Apretude injectabil. Atunci când se evaluează capacitatea persoanei de a conduce vehicule sau folosi utilaje, trebuie avută în vedere starea clinică a persoanei și profilul reacțiilor adverse asociate cu Apretude injectabil.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în HPTN 083, au fost: reacțiile la locul injectării (82%), cefaleea (17%) și diareea (14%).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în HPTN 084, au fost: reacțiile la locul injectării (38%), cefaleea (23%) și valori crescute ale transaminazelor (19%).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse pentru cabotegravir au fost identificate din studiile clinice de fază III; HPTN 083 și HPTN 084; și date după punerea pe piață. În HPTN 083, timpul median pentru studiu medicamentului cu design orb a fost de 65 săptămâni și 2 zile (1 zi până la 156 săptămâni și 1 zi), cu o expunere totală la cabotegravir de 3270 persoană-ani. În HPTN 084, timpul median pentru studiu medicamentului cu design orb a fost de 64 săptămâni și 1 zi (1 zi până la 153 săptămâni și 1 zi), cu o expunere totală la cabotegravir de 1920 persoană-ani.

Reacțiile adverse considerate cel puțin posibil legate de cabotegravir la adulți și adolescenți sunt enumerate în Tabelul 4, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelul 4 Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel <sup>1</sup>**

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)</b>	<b>Categoria de frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate * <sup>6</sup>
Tulburări psihice	Frecvente	Vise anormale Insomnie Depresie Anxietate
	Mai puțin frecvente	Tentativă de suicid <sup>6</sup> ; Ideeație suicidară <sup>6</sup> (în special la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Somnolență Reacții vasovagale (ca răspuns la injecții)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Greață Durere abdominală <sup>2</sup> Flatulență Vărsături
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie <sup>3</sup>
	Mai puțin frecvente	Urticarie* <sup>6</sup> Angioedem* <sup>6</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie <sup>5</sup> Reacții la locul injectării <sup>4</sup> (durere și disconfort, nodul, indurație)
	Frecvente	Reacții la locul injectării <sup>4</sup> (edem, echimoze, eritem, căldură, prurit, anestezie) Oboseală Stare generală de rău
	Mai puțin frecvente	Reacții la locul injectării <sup>4</sup> (hematom, modificări de culoare, abces)
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor
	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală Valori crescute ale bilirubinei sanguine

<sup>1</sup> Frecvența reacțiilor adverse identificate se bazează pe toate aparițiile raportate ale reacțiilor adverse și nu se limitează la cele considerate cel puțin posibil corelate de către investigator.

<sup>2</sup> Durerea abdominală include următorul grup de termeni preferați MedDRA: durere la nivelul abdomenului superior și durere abdominală.

<sup>3</sup> Erupția cutanată tranzitorie include următorul grup de termeni preferați MedDRA: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă.

<sup>4</sup> RLI-urile enumerate în tabel au fost observate la 2 sau mai mulți participanți.

<sup>5</sup> Pirexia include următorul grup de termeni preferați MedDRA: pirexie și senzație de căldură. Majoritatea reacțiilor adverse de pirexie au fost raportate în decurs de o săptămână de la injectări.

<sup>6</sup> Această reacție adversă a fost identificată prin raportarea după punerea pe piață. Categoria de frecvență se bazează pe indivizii expuși la cabotegravir în studii clinice randomizate.

\* Vă rugăm să consultați pct. 4.4

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Reacții la locul injectării (RLI)*

În HPTN 083, 2% dintre participanți au întrerupt tratamentul cu cabotegravir din cauza RLI. Din 20286 injecții, au fost raportate 8900 RLI. Un total de 2117 participanți au primit cel puțin o injecție. Dintre cei 1740 (82%) participanți care au experimentat cel puțin un RLI, severitatea maximă a RLI raportată a fost ușoară (Gradul 1, 34% dintre participanți), moderată (Gradul 2, 46% dintre participanți) sau severă (Gradul 3, 3% dintre participanți). Durata mediană a reacțiilor adverse RLI per ansamblu a fost de 4 zile. Proportia participanților care au raportat RLI la fiecare vizită și severitatea RLI au scăzut în timp.

În HPTN 084, niciun participant nu a întrerupt tratamentul cu cabotegravir din cauza RLI. Din 13068 injecții, au fost raportate 1171 ISR. Un total de 1519 participanți au primit cel puțin o injecție. Dintre cei 578 (38%) participanți care au experimentat cel puțin un RLI, severitatea maximă a RLI raportată a fost ușoară (Gradul 1, 25% dintre participanți), moderată (Gradul 2, 13% dintre participanți) sau severă (Gradul 3, < 1% dintre participanți). Durata mediană a reacțiilor adverse RLI per ansamblu a fost de 8 zile. Proportia participanților care au raportat RLI la fiecare vizită și severitatea RLI, în general, au scăzut în timp.

### *Creștere ponderală*

La momentele prestabilite din săptămâna 41 și săptămâna 97 din HPTN 083, participanții care au primit cabotegravir au luat în greutate un număr median de 1,2 kg (intervalul intercuartil [IQR] -1,0, 3,5; n=1623) și, respectiv, 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9 n=601) față de valoarea inițială; cei din grupul cu fumarat de tenofovir disoproxil (TDF)/emtricitabină (FTC) au luat în greutate un număr median de 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) și, respectiv, 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0 n=598) față de valoarea inițială.

La momentele prestabilite din săptămâna 41 și săptămâna 97 din HPTN 084, participanții care au primit cabotegravir au luat în greutate un număr median de 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1151) și, respectiv, 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0, n=216) față de valoarea inițială; cei din grupul cu fumarat de tenofovir disoproxil (TDF)/emtricitabină (FTC) au luat în greutate un număr median de 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) și, respectiv, 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218) față de valoarea inițială.

### *Modificări ale parametrilor biochimici de laborator*

Atât în HPTN 083, cât și în HPTN 084, s-a observat că o proporție similară de participanți din grupurile cabotegravir și TDF/FTC, avea niveluri crescute ale transaminazelor hepatice (ALT/AST), iar creșterile maxime după momentul inițial au fost în mare parte de gradele 1 și 2. În HPTN 083, numărul de participanți în grupurile cabotegravir vs TDF/FTC, care au prezentat niveluri maxime ale ALT de gradul 3 sau 4 după momentul inițial, a fost de 40 (2%) față de 44 (2%) și, respectiv, niveluri ale AST de gradul 3 sau 4, au fost 68 (3%) față de 79 (3%). În HPTN 084, numărul de participanți în grupurile cabotegravir vs TDF/FTC, care au prezentat niveluri maxime ale ALT de gradul 3 sau 4 după momentul inițial, a fost 12 (< 1%) față de 18 (1%) și, respectiv, niveluri ale AST de gradul 3 și 4, au fost 15 (< 1%) față de 14 (< 1%).

Câțiva participanți în ambele grupuri cu cabotegravir și TDF/FTC, au avut reacții adverse datorate AST sau ALT crescute, ceea ce a dus la întreruperea studiului medicamentului. În HPTN 083, numărul de participanți în grupurile cabotegravir vs TDF/FTC care au întrerupt tratamentul din cauza ALT crescut: 29 (1%) față de 31 (1%) și, respectiv, datorită AST crescut a fost de 7 (< 1%) față de 8 (< 1%). În HPTN 084, numărul de participanți în grupurile cabotegravir vs TDF/FTC care au întrerupt tratamentul din cauza ALT crescut a fost de 12 (< 1%) față de 15 (< 1%) și nu au existat întreruperi din cauza AST crescut.

## Adolescenți

Pe baza datelor din două studii clinice multicentrice, deschise, efectuate la 64 adolescenți cu risc, neinfecțati cu HIV (cu vârsta sub 18 ani și cu o greutate  $\geq$  35 kg, la înrolare) cărora li s-a administrat cabotegravir, nu au fost identificate noi probleme de siguranță la adolescenți, în comparație cu profilul

de siguranță stabilit la adulții care au primit cabotegavir pentru PrEP HIV-1 în studiile HPTN 083 și HPTN 084.

Pe baza datelor din analiza din săptămâna 16 a studiului MOCHA la 23 adolescenți infectați cu HIV (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate  $\geq 35$  kg) care au primit terapie antiretrovirală combinată de bază, nu au fost identificate la adolescenți noi probleme de siguranță prin adăugarea de cabotegavir oral urmat de cabotegavir injectabil ( $n = 8$ ), în comparație cu profilul de siguranță al cabotegavir stabilit la adulți (vezi pct. 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.8 Supradozaj**

Nu există tratament specific pentru o supradoză de Apretude. În cazul unui supradozaj, persoana trebuie să primească tratament de susținere și să fie monitorizat adecvat după caz.

Se cunoaște faptul că medicamentul cabotegavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic; prin urmare, este puțin probabil ca dializa să fie utilă în eliminarea medicamentului din organism. Abordarea terapeutică a supradozajului cu Apretude injectabil trebuie să ia în considerare expunerea prelungită la medicament după injectare (vezi pct. 4.4).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, codul ATC: J05AJ04.

#### Mecanism de acțiune

Cabotegavir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

#### Efecte farmacodinamice

##### *Activitatea antivirală în culturi celulare*

Cabotegavir a manifestat activitate antivirală împotriva tulpinilor virale de laborator ale HIV-1 de tip sălbatic, cu valori ale concentrației medii de cabotegavir necesare pentru inhibarea replicării virale cu 50% ( $CE_{50}$ ) de 0,22 nM în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC), de 0,74 nM în liniile celulare 293T și de 0,57 nM în celulele MT-4. Cabotegavir a demonstrat activitate antivirală în culturile celulare împotriva unei serii de 24 tulpini izolate clinic de HIV-1 (trei din fiecare dintre subtipurile A, B, C, D, E, F și G ale grupului M, și 3 din grupul O), valorile  $CE_{50}$  variind între 0,02 nM și 1,06 nM pentru HIV-1. Valorile  $CE_{50}$  de cabotegavir împotriva izolatelor clinice de HIV-2 au variat între 0,10 nM și 0,14 nM.

##### *Activitatea antivirală în asociere cu alte medicamente*

Niciunul dintre medicamentele cu activitate anti-HIV inerentă nu a avut efecte antagoniste față de activitatea antiretrovirală a cabotegavir (au fost efectuate evaluări *in vitro* în combinație cu rilpivirina, lamivudina, tenofovirul și emtricitabina).

##### *Rezistența in vitro*

Izolată HIV-1 de tip sălbatic și activitatea împotriva tulpinilor virale rezistente: Nu au fost observate

virusuri care să determine o creștere >10 ori a CE50 de cabotegravir în cursul pasajului de 112 zile a tulpinii HIV-1-IIIB. A fost observată apariția următoarelor mutații ale integralei (IN) după pasajul HIV-1 de tip sălbatic (cu polimorfism T124A) în prezența cabotegravir: Q146L (coeficient de modificare [fold change] între 1,3 și 4,6), S153Y (coeficient de modificare între 2,8 și 8,4), și I162M (coeficient de modificare = 2,8). După cum s-a indicat mai sus, detecția mutației T124A reflectă selecția unei variante virale minore preexistente care nu prezintă sensibilitate diferențială la cabotegravir. Nu au fost selectate substituții de aminoacizi în regiunea integralei la pasajul tulpinii HIV-1 de tip sălbatic NL-432 în prezența unei concentrații inhibitorii de 6,4 nM de cabotegravir până în ziua 56.

În rândul tulpinilor cu mutații multiple, cel mai mare coeficient de modificare a rezistenței a fost observat în cazul tulpinilor cu mutațiile Q148K sau Q148R. Mutațiile E138K/Q148H s-au corelat cu o scădere de 0,92 ori a sensibilității la cabotegravir, dar E138K/Q148R au determinat o scădere de 12 ori a sensibilității, iar E138K/Q148K o scădere de 81 ori a sensibilității față de cabotegravir. G140C/Q148R și G140S/Q148R au conferit o scădere de 22 și, respectiv 12 ori a sensibilității la cabotegravir. În timp ce N155H nu a modificat gradul de sensibilitate la cabotegravir, N155H/Q148R s-au corelat cu o scădere de 61 ori a sensibilității la cabotegravir. Alte mutații multiple care s-au asociat cu un coeficient de modificare (FC) de 5 până la 10 ori, sunt: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) și E92Q/N155H (FC=5,3).

### *Rezistența in vivo*

#### *HPTN 083*

În analiza primară a studiului HPTN 083, au existat 13 infecții incidente la brațul cabotegravir și 39 infecții incidente la brațul fumarat de tenofovir disoproxil (TDF)/emtricitabină (FTC). În brațul cabotegravir, 5 infecții incidente au avut loc atunci când au primit injecții PrEP cu cabotegravir, dintre care 4 participanți au primit injecții la timp și 1 participant a avut o injecție în afara programului. Cinci infecții incidente au apărut la  $\geq 6$  luni după ultima doză de cabotegravir PrEP. Trei infecții incidente au avut loc în timpul perioadei de tratament preliminar pe cale orală.

Genotiparea și fenotiparea HIV au fost stabilite la prima vizită unde încărcătura virală HIV a fost > 500 de copii/ml. Dintre cele 13 infecții incidente în brațul cabotegravir, 4 participanți au avut mutații ale rezistenței la INSTI. În brațul TDF/FTC, cei 4 participanți cu rezistență la NRTI (inclusiv 3 care au avut rezistență multi clasă) au inclus 3 cu M184V/I și unul cu K65R.

Niciunul dintre cei 5 participanți care au fost infectați după o întrerupere prelungită a administrării cabotegravirului, nu a avut mutații ale rezistenței la INSTI. Nici genotipul, nici fenotipul nu au putut fi generați pentru unul dintre cei 5 participanți, cu doar 770 de copii/ml ARN HIV-1. Fenotipul integralei nu a putut fi generat pentru unul dintre cei 4 participanți rămași. Restul de 3 participanți și-au păstrat susceptibilitatea la toate INSTI.

Trei participanți s-au infectat în timpul fazei tratamentului preliminar pe cale orală, înainte de a primi injecții cu cabotegravir. Un participant cu niveluri plasmatiche nedetectabile de cabotegravir nu a avut mutații ale rezistenței la INSTI și a fost susceptibil la toate INSTI. Doi participanți cu concentrații plasmatiche detectabile de cabotegravir au avut mutații ale rezistenței la INSTI. Primul participant a avut mutații ale rezistenței la INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R și E157Q. Fenotipul integralei nu a putut fi generat. Al doilea participant a avut mutații ale rezistenței la INSTI E138A și Q148R. Acest virus a fost rezistent la cabotegravir (coeficient de modificare = 5,92) dar susceptibil la dolutegravir (coeficient de modificare = 1,69).

Cinci participanți au dobândit HIV-1, în ciuda injecțiilor la timp cu cabotegravir pentru 4 participanți și a unei injecții în afara programului pentru un participant. Doi participanți au avut încărcături virale prea scăzute pentru a fi analizate. Al treilea participant nu a avut mutații ale rezistenței la INSTI la prima vizită pentru determinarea viremiei (săptămâna 17), dar a avut 112 și 117 zile mai târziu la R263K. În timp ce fenotipul nu a putut fi determinat 112 zile mai târziu, fenotipul din ziua 117 a arătat că acest virus este susceptibil atât la cabotegravir (coeficient de modificare = 2,32) cât și la dolutegravir (coeficient de modificare = 2,29). Al patrulea participant a avut mutații ale rezistenței la

INSTI G140A și Q148R. Fenotipul a arătat rezistență la cabotegravir (coeficient de modificare = 13) dar susceptibilitate la dolutegravir (coeficient de modificare = 2,09). Al cincilea participant nu a avut mutații ale rezistenței la INSTI.

În plus față de cele 13 infecții incidente, un alt participant era infectat cu HIV-1 la înscriere și nu avea mutații ale rezistenței la INSTI în acel moment, cu toate acestea, 60 zile mai târziu, au fost detectate mutații ale rezistenței la INSTI E138K și Q148K. Fenotipul nu a putut fi generat.

În urma analizei primare, au fost efectuate teste virusologice retrospective extinse pentru a caracteriza mai bine momentul infecțiilor cu HIV. Ca rezultat, una dintre cele 13 infecții incidente la un participant care a primit la timp injecții cu cabotegravir, a fost determinată a fi o infecție prevalentă.

#### *HPTN 084*

În analiza primară a studiului HPTN 084, au existat 4 infecții incidente în brațul cabotegravir și 36 de infecții incidente în brațul TDF/FTC.

În brațul cabotegravir, au apărut 2 infecții incidente în timpul administrării injecțiilor; un participant a avut 3 injecții întârziate cu cabotegravir și ambii nu au fost aderenți la cabotegravir oral.

Două infecții incidente au apărut după ultima doză de cabotegravir oral; ambii participanți nu au fost aderenți la cabotegravir oral. Prima vizită HIV pozitivă a avut loc cca. 11 săptămâni după înscriere pentru un participant și 57 săptămâni după înscriere pentru celălalt.

Genotiparea HIV a fost stabilită la prima vizită unde încărcătura virală HIV a fost > 500 c/ml (viremia la prima vizită). Rezultatele genotipării HIV au fost disponibile pentru 3 dintre cei 4 participanți în brațul cabotegravir. Nu au fost detectate mutații majore ale rezistenței la INSTI.

Rezultatele genotipării HIV au fost disponibile pentru 33 din cele 36 infecții incidente în grupul TDF/FTC. Un participant a avut o mutație majoră a NRTI (M184V); acest participant a avut, de asemenea, rezistență la NNRTI cu mutația K103N. Alți nouă participanți au avut rezistență la NNRTI (7 au avut K103N, exclusiv sau cu E138A sau P225H; 1 a avut K101E exclusiv; 1 a avut E138K exclusiv).

În urma analizei primare, au fost efectuate teste virusologice retrospective extinse pentru a caracteriza mai bine momentul infecțiilor cu HIV-1. Ca rezultat, 1 din cele 4 infecții incidente cu HIV-1 la participarea cărora li s-a administrat cabotegravir a fost determinată a fi o infecție prevalentă.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea cabotegravirului pentru PrEP a fost evaluată în două studii controlate randomizate (1:1), dublu-orb, multicentric, cu două brațe. Eficacitatea cabotegravirului a fost comparată cu fumaratul zilnic de tenofovir disoproxil (TDF)/emtricitabină (FTC).

Participanții randomizați pentru a primi cabotegravir au inițiat administrarea tratamentului preliminar pe cale orală cu un comprimat de cabotegravir de 30 mg și un placebo pe zi, timp de până la 5 săptămâni, urmată de injecție intramusculară (i.m.) de cabotegravir (injecție unică de 600 mg, în lunile 1, 2 și ulterior la fiecare 2 luni și un comprimat placebo zilnic). Participanții randomizați pentru a primi TDF/FTC au inițiat TDF oral 300 mg/FTC 200 mg și placebo timp de până la 5 săptămâni, urmat de TDF oral 300 mg/FTC 200 mg pe zi și injecție placebo (intramuscular) (3 ml, emulsie injectabilă cu lipide 20% la lunile 1, 2 și ulterior la fiecare 2 luni).

#### *HPTN 083*

În HPTN 083, un studiu de non-inferioritate, 4566 bărbați cisgen și femei transgen, care fac sex cu bărbați, au fost randomizați 1:1 și au primit fie cabotegravir (n=2281), fie TDF/FTC (n=2285) ca medicamente de studiu în orb până în săptămâna 153.

La momentul inițial, vârsta medie a participanților a fost de 26 ani, 12% au fost femei transgen, 72% au fost de altă rasă decât caucaziană, 67% au avut < 30 ani și <1% au avut peste 60 ani.

Obiectivul principal a fost rata infecțiilor HIV incidente în rândul participanților randomizați cu cabotegravir pe cale orală și cabotegravir injectabil în comparație cu TDF/FTC pe cale orală (corectat pentru oprirea timpurie). Analiza primară a demonstrat superioritatea cabotegravir în comparație cu TDF/FTC cu o reducere de 66% a riscului de dobândire a infecției HIV incidente, rata de risc (ÎI 95%) 0,34 (0,18, 0,62); teste ulterioare au arătat că una dintre infecțiile cu cabotegravir este prevalentă, ducând la o reducere cu 69% a riscului de infecție incidentă în raport cu TDF/FTC (vezi Tabelul 5).

**Tabelul 5 Obiectiv primar de eficacitate: Compararea ratelor de infecții cu HIV incidente în timpul fazei randomizate în HPTN 083 (mITT, testare virologică retrospectivă extinsă)**

	<b>Cabotegravir (N=2278)</b>	<b>TDF/FTC (N=2281)</b>	<b>Valoare p pentru superioritate</b>
Persoane-ani	3211	3193	
Infecții incidente cu HIV-1 (rata de incidență la 100 persoane-ani)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Rata de risc (ÎI 95%)	0,31 (0,16, 0,58)		p=0,0003

<sup>1</sup>În urma analizei primare, au fost efectuate teste virusologice retrospective extinse pentru a caracteriza mai bine momentul infecțiilor cu HIV. Ca urmare, una dintre cele 13 infecții incidente cu cabotegravir a fost determinată a fi o infecție prevalentă. Rata de risc inițială (ÎI 95%) din analiza primară este 0,34 (0,18, 0,62).

Rezultatele din toate analizele de subgrup au fost în concordanță cu efectul protector general, cu o rată mai mică de infecții incidente cu HIV 1 observată pentru participanții randomizați în grupul cabotegravir, comparativ cu participanții randomizați în grupul TDF/FTC (vezi Tabelul 6).

**Tabelul 6 Rata infecției incidente cu HIV-1 pe subgrup în HPTN 083 (mITT, testare virologică retrospectivă extinsă)**

<b>Subgrup</b>	<b>Cabotegravir incidență la 100 persoane- ani</b>	<b>Cabotegra vir persoane- ani</b>	<b>TDF/FTC incidență la 100 persoane-ani</b>	<b>TDF/FT C persoane- ani</b>	<b>RR (ÎI 95%)</b>
<b>Vârstă</b>					
< 30 ani	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 ani	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08, 1,84)
<b>Sex</b>					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
<b>Rasa (SUA)</b>					
Negroidă	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Non- negroidă	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
<b>Regiunea</b>					
SUA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07, 0,60)
America Latină	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17, 1,35)
Asia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
Africa	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

MSM= bărbați cisgen care fac sex cu bărbați

TGW = femei transgen cu care fac sex cu bărbați



### HPTN 084

În HPTN 084, un studiu de superioritate, 3224 femei cisgen au fost randomizate 1:1 și au primit fie cabotegravir (n=1614) fie TDF/FTC (n=1610) ca medicament de studiu în orb până în săptămâna 153.

La momentul inițial, vârsta medie a participanților a fost de 25 ani, > 99% au fost de altă rasă decât caucaziană, > 99% au fost femei cisgen și 49% aveau vârsta < 25 ani, cu o vârstă maximă de 45 ani.

Obiectivul principal a fost rata infecțiilor HIV incidente în rândul participanților randomizați cu cabotegravir pe cale orală și cabotegravir injectabil în comparație cu TDF/FTC oral (corectat pentru oprirea timpurie). Analiza primară a demonstrat superioritatea ( $p < 0,0001$ ) cabotegravirului în comparație cu TDF/FTC cu o reducere cu 88% a riscului de dobândire a riscului de infectare cu HIV-1 incident (ÎI 95%) 0,12 (0,05, 0,31); teste ulterioare au evidențiat că una dintre infecțiile cu cabotegravir este prevalentă, ducând la o reducere cu 90% a riscului de infecție incidentă cu HIV-1 în comparație cu TDF/FTC (vezi Tabelul 7).

**Tabelul 7 Obiectiv primar de eficacitate în HPTN 084: Compararea ratelor de infecții cu HIV incidente în timpul fazei randomizate (mITT, testare virologică retrospectivă extinsă)**

	<b>Cabotegravir (N=1613)</b>	<b>TDF/FTC (N=1610)</b>	<b>Valoare p pentru superioritate</b>
Persoane-ani	1960	1946	
Infecții incidente cu HIV-1 (rata de incidență la 100 persoane-ani)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Rata de risc (ÎI 95%)	0,10 (0,04, 0,27)		$p < 0,0001$

<sup>1</sup>În urma analizei primare, au fost efectuate teste virusologice retrospective extinse pentru a caracteriza mai bine momentul infecțiilor cu HIV-1. Ca rezultat, 1 din cele 4 infecții incidente cu HIV-1 la participanții cărora li s-a administrat cabotegravir a fost determinată a fi o infecție prevalentă. Rata de risc inițial corectat pentru oprirea timpurie (ÎI 95%) din analiza primară este 0,12 (0,05, 0,31).

Rezultatele din analizele de subgrup pre-planificate au fost în concordanță cu efectul protector general, cu o rată mai mică de infecții incidente cu HIV-1 observată pentru participanții randomizați în grupul cabotegravir, comparativ cu participanții randomizați în grupul TDF/FTC (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8 Rata infecției incidente cu HIV-1 pe subgrup în HPTN 084 (mITT, testare virologică retrospectivă extinsă)**

<b>Subgrup</b>	<b>Cabotegravir incidență la 100 persoane- ani</b>	<b>Cabotegra vir persoane- ani</b>	<b>TDF/FTC incidență la 100 persoane-ani</b>	<b>TDF/FT C persoane- ani</b>	<b>RR (ÎI 95%)</b>
<b>Vârstă</b>					
< 25 ani	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03, 0,46)
≥ 25 ani	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02, 0,49)
<b>IMC</b>					
< 30 kg/m <sup>2</sup>	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04, 0,38)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00, 0,93)

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Apetude la copii cu vârsta sub 12 ani, în prevenirea infecției cu HIV-1.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica cabotegravir la voluntari sănătoși și la subiecți infectați cu HIV-1 este similară. Gradul de variabilitate farmacocinetic a cabotegravir este moderat până la înalt. La subiecții infectați cu HIV care au participat la studiile de fază III, coeficientul procentual de variabilitate biologică (CVb%) interindividuală pentru  $C_{tau}$  a fost de 39 până la 48%. Niveluri de variabilitate interindividuală mai mari, de 65% până la 76%, au fost observate după administrarea dozei unice de cabotegravir sub formă de injecție cu durată lungă de acțiune.

**Tabelul 9 Parametrii farmacocinetici după administrarea de cabotegravir pe cale orală o dată pe zi, și după injecțiile intramusculare de inițiere și cele de continuare a tratamentului prin administrare o dată la 2 luni la adulți**

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă) <sup>1</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Tratament preliminar pe cale orală <sup>3</sup> (Opțional)	30 mg o dată pe zi	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Injecție inițială <sup>4</sup>	Doză inițială de 600 mg intramuscular	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Injecție administrată o dată la 2 luni <sup>5</sup>	600 mg la 2 luni pe cale intramusculară	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

<sup>1</sup> Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe estimări individuale post-hoc din modelele FC populaționale pentru subiecții din studiile de fază III de tratament.

<sup>2</sup> tau este intervalul de administrare: 24 ore pentru administrare orală; 1 lună pentru injecția inițială și 2 luni pentru administrarea la interval de 2 luni pentru injecțiile i.m. cu suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

<sup>3</sup> Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar pe cale orală reprezintă valori la starea de echilibru.

<sup>4</sup> Valoarea C<sub>max</sub> la administrarea injecției inițiale reflectă în principal valorile generate de administrarea tratamentului pe cale orală, deoarece injecția inițială s-a administrat în aceeași zi cu ultima doză orală; cu toate acestea, valorile ASC<sub>(0-tau)</sub> și C<sub>tau</sub> sunt relevante pentru injecția inițială. Atunci când este administrat fără tratamentul preliminar oral la destinatarii infectați cu HIV (n = 110), media geometrică observată (a 5-a, a 95-a percentilă) a valorii C<sub>max</sub> (la 1 săptămână după injecția inițială) a fost de 1,89  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (0,438, 5,69) și cea a valorii C<sub>tau</sub> a fost de 1,43  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (0,403, 3,90).

<sup>5</sup> Valorile parametrilor farmacocinetici reprezintă starea de echilibru.

### Absorbție

Cabotegravir injectabil prezintă o farmacocinetică limitată de absorbție, deoarece cabotegravir este absorbit lent din mușchiul fesier în circulația sistemică, rezultând concentrații plasmatice susținute. După o singură doză de 600 mg administrată intramuscular, concentrațiile plasmatice de cabotegravir sunt detectate din prima zi, cu concentrații medii de cabotegravir la 4 ore după doza de 0,290  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , care *in vitro* este peste PA-IC90 de 0,166  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , și ating concentrația plasmatică maximă într-un interval T<sub>max</sub> mediu de 7 zile. Concentrațiile țintă sunt atinse după injecția intramusculară inițială (i.m.) (vezi Tabelul 9). Cabotegravir a fost detectat în plasmă până la 52 săptămâni sau mai mult după administrarea unei singure injecții.

### Distributie

Cabotegravir se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmatice umane conform datelor *in vitro*. După administrarea comprimatelor orale, volumul mediu aparent de distribuție (V<sub>z</sub>/F) în plasmă a fost de 12,3 l. La om, valoarea estimată a V<sub>c</sub>/F pentru cabotegravir în plasmă a fost de 5,27 l și valoarea V<sub>p</sub>/F a fost de 2,43 l.

Aceste estimări ale volumelor de distribuție, corelate cu un grad înalt de biodisponibilitate prezumat, sugerează o anumită distribuție a cabotegravir în spațiul extracelular.

Cabotegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin, după o singură injecție intramusculară, de 600 mg, așa cum s-a observat într-un studiu la participanți sănătoși (n=15). Concentrațiile medii de cabotegravir în ziua 3 (cea mai timpurie probă de FC de țesut) au fost de 0,49 μg/ml în țesutul cervical, 0,29 μg/ml în lichidul cervico-vaginal, 0,37 μg/ml în țesutul vaginal, 0,32 μg/ml în țesutul rectal și 0,32 μg/ml în țesutul rectal și 0,69 μg/ml în lichidul rectal, care se situează peste PA-IC90 *in vitro*.

*In vitro*, cabotegravir nu a constituit un substrat pentru polipeptida transportoare de anioni organici (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 sau pentru transportorul cationic organic (OCT1).

### Metabolizare

Cabotegravir este compusul predominant care circulă în plasmă, reprezentând > 90% din doza totală marcată cu radiocarbon din plasmă. După administrarea pe cale orală la om, cabotegravir este preponderent eliminat prin metabolizare; eliminarea pe cale renală a cabotegravir nemodificat este scăzută (<1% din doza administrată). Patruzeci și șapte la sută din doza totală de cabotegravir administrată oral este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru este determinat integral sau parțial de substanța activă neabsorbită sau de excreția biliară a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar până la formarea compusului părinte în lumenul intestinal. Prezența cabotegravir a fost detectată în probele de bilă din duoden. Metabolitul glucuronoconjugat a fost de asemenea prezent în unele, deși nu în toate probele de bilă din duoden. Douăzeci și șapte la sută din doza totală administrată oral este excretată în urină, în principal sub formă de metabolit glucuronoconjugat (75% din radioactivitate în urină, 20% din doza totală).

Cabotegravir nu este un inhibitor relevant clinic al următoarelor enzime și transportori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 și UGT2B17, gp-P, BCRP, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportorii polimedament și de extruziune a toxinelor (MATE) 1, MATE 2-K, proteina asociată cu rezistența la medicamente (MRP) 2 sau MRP4.

### Eliminare

Valoarea medie aparentă a timpului de înjumătățire plasmatică terminal este limitată de absorbție în cazul cabotegravir, fiind estimată la 5,6 până la 11,5 săptămâni după administrarea unei singure doze injectabile i.m. Timpul de înjumătățire aparent, semnificativ mai lung în comparație cu forma administrată pe cale orală reflectă eliminarea de la nivelul locului injectării în circulația sistemică. Valoarea CL/F aparent a fost de 0,151 l/oră.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea plasmatică la cabotegravir crește proporțional cu doza sau până la niveluri ușor mai mici decât cele proporționale cu doza după administrarea unică sau repetată a injecțiilor intramusculare în doze de la 100 la 800 de mg.

### Polimorfisme

Într-o metaanaliză a studiilor cu subiecți sănătoși și infectați cu HIV, subiecții care prezentau infecție cu HIV și genotipuri UGT1A1 conferind o metabolizare lentă a cabotegravir au prezentat creșteri medii de 1,2 ori ale valorilor ASC, C<sub>max</sub>, și C<sub>tau</sub> la starea de echilibru pentru cabotegravir după administrarea injecției cu durată lungă de acțiune, comparativ cu subiecții cu genotipuri asociate unui metabolism normal pe calea UGT1A1. Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu polimorfisme UGT1A1.

## Grupe speciale de persoane

### *Sex*

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat niciun efect clinic relevant al sexului asupra expunerii la cabotegravir. În plus, în studiul HPTN 083 nu s-au observat diferențe relevante clinic în concentrațiile plasmatiche de cabotegravir în funcție de sex, inclusiv la bărbați cisgen și la femei transgen, cu sau fără utilizarea terapiei hormonale încrucișate. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei pe baza sexului.

### *Rasa*

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale rasei asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de rasă.

### *Indicele de masă corporală (IMC)*

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale IMC asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de IMC.

### *Adolescenți*

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea între adolescenții infectați cu HIV-1 și participanții adulți infectați cu HIV-1 și neinfecțați din programul de dezvoltare cabotegravir, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru adolescenții cu greutatea  $\geq 35$  kg.

**Tabelul 10 Parametrii farmacocinetici estimați după cabotegravir administrat oral o dată pe zi și inițierea și continuarea injecțiilor intramusculare la fiecare 2 luni la adolescenți**  
**Participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani ( $\geq 35$  kg)**

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă) <sup>1</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Tratament preliminar pe cale orală <sup>3</sup> (Opțional)	30 mg o dată pe zi	193 (106, 346)	14,4 (8,02, 25,5)	5,79 (2,48, 12,6)
Injecție inițială <sup>4</sup>	Doză inițială de 600 mg i.m.	2123 (881, 4938)	11,2 (5,63, 21,5)	1,84 (0,64, 4,52)
Injecție administrată o dată la 2 luni <sup>5</sup>	600 mg la 2 luni pe cale i.m.	4871 (2827, 8232)	7,23 (3,76, 14,1)	2,01 (0,64, 4,73)

<sup>1</sup>Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe simulări ale modelului FC populației într-o populație virtuală de adolescenți infectată cu HIV-1, cu o greutate de 35-156 kg.

<sup>2</sup>tau este intervalul de dozare: 24 ore pentru administrare orală; 1 lună pentru injecția inițială, 2 luni pentru administrarea la interval de 2 luni pentru injecțiile i.m. cu suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

<sup>3</sup>Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar pe cale orală reprezintă valori la starea de echilibru.

<sup>4</sup>Valoarea C<sub>max</sub> la administrarea injecției inițiale reflectă în principal valorile generate de administrarea tratamentului oral, deoarece injecția inițială s-a administrat în aceeași zi cu ultima doză orală; cu toate acestea, valorile ASC<sub>(0-tau)</sub> și C<sub>tau</sub> sunt relevante pentru injecția inițială.

<sup>5</sup>Valorile parametrilor farmacocinetici reprezintă starea de echilibru.

### *Vârșnici*

Analiza farmacocineticii cabotegravir la nivelul populației nu a evidențiat efecte relevante clinic ale

vârstei asupra expunerii la cabotegravir. Datele farmacocinetice pentru cabotegravir la subiecții cu vârsta > 65 ani sunt limitate.

#### *Insuficiență renală*

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut, netratați prin dializă) și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (care nu sunt dializați). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienții dializați.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor Child-Pugh A sau B). Efectul insuficienței hepatice severe (scor Child-Pugh C) asupra farmacocineticii cabotegravir nu a fost studiat.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Carcinogenitate și mutagenitate

Cabotegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cadrul testelor *in vitro* pe culturi de bacterii și celule de mamifere și în cadrul testului micronucleic *in vivo* efectuat la rozătoare. Cabotegravir nu a fost carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan.

#### Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine la șobolan atunci când li s-au administrat doze orale de cabotegravir de până la 1000 mg/kg și zi (> 20 de ori expunerea la om cu doza maximă recomandată (DMRO) de 30 mg/zi oral).

Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale nu au fost observate efecte adverse asupra dezvoltării după administrarea orală de cabotegravir la femele de iepure gestante în doze maternotoxice de până la 2000 mg/kg și zi (0,66 ori expunerea la om în cazul administrării DMRO) sau, la femele de șobolan gestante, în doze de până la 1000 mg/kg și zi (>30 ori expunerea la om la administrarea DMRO). La șobolan au fost observate modificări ale creșterii fetale (scăderea greutatei corporale) la administrarea unor doze de 1000 mg/kg și zi. Studiile la femele de șobolan gestante au evidențiat traversarea barierei placentare și prezența cabotegravir în țesutul fetoșilor.

În studiile de dezvoltare pre- și postnatală (PPN) la șobolan, cabotegravir a indus în mod reproductibil debutul întârziat al parturii și creșterea numărului de pui născuți morți și a mortalității neonatale la doze de 1000 mg/kg și zi (de >30 de ori expunerea la om la administrarea DMRO). Administrarea unei doze mai mici, de 5 mg/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât expunerea la om la DMRO) de cabotegravir nu s-a asociat cu întârzierea parturii sau cu mortalitate neonatală. În studiile efectuate la iepure și șobolan, nu au fost constatate efecte asupra supraviețuirii atunci când fetoșii au fost extrași prin operație cezariană. Având în vedere rata expunerii, nu se cunoaște relevanța pentru om a acestor rezultate.

#### Toxicitatea la doze repetate

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de cabotegravir a fost evaluat în studii de evaluare a toxicității la administrarea de doze orale repetate la șobolan (26 săptămâni) și la maimuță (39 săptămâni). Nu au existat efecte adverse asociate cu medicația la șobolanii sau maimuțele cărora li s-a administrat cabotegravir pe cale orală în doze de până la 1000 mg/kg și zi și, respectiv, 500 mg/kg și zi.

Într-un studiu de toxicitate de 14 zile și de 28 zile efectuat la maimuță au fost observate efecte gastro-intestinale (pierdere în greutate, emeză, scaune nelegate/apoase și deshidratare moderată până la

severă), care au fost determinate de administrarea locală a medicamentului și nu de toxicitate sistemică.

Într-un studiu cu durată de 3 luni efectuat la șobolan, atunci când cabotegravir a fost administrat lunar sub formă de injecții subcutanate (s.c.) (până la 100 mg/kg/doză); lunar sub formă de injecții i.m. (până la 75 mg/kg/doză) sau săptămânal sub formă de injecții s.c. (100 mg/kg/doză), nu au fost observate reacții adverse și nici toxicități noi la nivelul organelor țintă (la expuneri >49 ori decât expunerea la om în cazul administrării DMRO de 600 mg i.m.).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol (E421)  
Polisorbat 20 (E432)  
Macrogol (E1521)  
Apa pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacon nedeschis

3 ani

#### Perioada de valabilitate a suspensiei în seringă

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată timp de 2 ore la 25°C. Odată ce suspensia a fost extrasă în seringă, injecția trebuie utilizată cât mai curând posibil, dar poate fi păstrată până la 2 ore. Dacă trec mai mult de 2 ore, medicamentul, seringă și acul trebuie aruncate. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

#### Flacon nedeschis

A nu se congela.

#### Suspensia din seringă

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C (vezi pct. 6.3).

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare**

Flacon din sticlă brună de tip I, cu capacitatea de 3 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă de aluminiu de culoare gri cu un capac detașabil din plastic, de culoare portocalie.

Ambalaje cu 1 flacon sau 25 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Flaconul trebuie ținut ferm și trebuie agitat puternic timp de 10 secunde. Se întoarce flaconul invers și se verifică resuspensia. Aceasta trebuie să arate uniform. Dacă suspensia nu este uniformă, trebuie agitat flaconul din nou. Este normal să se vadă mici bule de aer.

Instrucțiuni complete de utilizare și manipulare pentru Apretude injectabil sunt furnizate în prospect (vezi Instrucțiuni de utilizare).

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Apretude 30 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține cabotegravir sodic, echivalent cu cabotegravir 30 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 155 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmate (comprimat).

Comprimate filmate ovale, de culoare albă (de aproximativ 8,0 până la 14,3 mm), inscripționate cu „SV CTV” pe o parte.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Apretude este indicat în combinație cu practici privind creșterea siguranței actului sexual pentru profilaxia ante-expunere (PrEP) în vederea reducerii riscului infecției cu HIV-1 dobândită pe cale sexuală la adulții și adolescenții cu risc crescut, cu o greutate de cel puțin 35 kg (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1). Apretude comprimate poate fi utilizat ca:

- tratamentul preliminar pe cale orală în scopul evaluării tolerabilității Apretude înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune.
- PrEP pe cale orală în cazul persoanelor care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Apretude trebuie prescris de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în gestionarea PrEP HIV.

Persoanele trebuie să fie testate pentru HIV-1 înainte de inițierea tratamentului cu cabotegravir (vezi pct. 4.3). Un test combinat antigen/anticorpi precum și un test pe bază de HIV-ARN trebuie să fie ambele negative. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să efectueze ambele teste, chiar dacă rezultatul testului pe bază de HIV-ARN va fi disponibil după administrarea orală. Dacă nu este disponibilă o strategie de testare combinată care să includă ambele teste, testarea trebuie să urmeze ghidurile locale.



Înainte de inițierea tratamentului cu Apretude, trebuie selectate cu atenție persoanele care sunt de acord cu programul stabilit de administrare și consiliate cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare programate pentru a reduce riscul de dobândire a infecției HIV.

Furnizorul de asistență medicală și persoana pot decide să utilizeze comprimate de cabotegravir ca tratament preliminar pe cale orală înainte de inițierea injectării cu Apretude pentru a evalua tolerabilitatea (vezi Tabelul 1) sau pot trece direct la injecțiile Apretude (vezi RCP Apretude injectabil).

## Doze

### *Tratament preliminar pe cale orală*

Atunci când sunt utilizate ca tratament preliminar oral, comprimatele de cabotegravir trebuie administrate timp de aproximativ o lună (cel puțin 28 zile) pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir (vezi pct. 4.4). Se va administra un comprimat de 30 mg Apretude, o dată pe zi, cu sau fără alimente.

**Tabelul 1** Schema de administrare recomandată

	<b>Tratament preliminar pe cale orală</b>
<b>Medicament</b>	<b>Pe parcursul lunii 1</b>
Apretude	30 mg o dată pe zi

### *Dozele orale pentru substituirea injecțiilor omise de cabotegravir.*

Dacă o întârziere de mai mult de 7 zile de la o vizită de administrare a injecției programată nu poate fi evitată, comprimatele de Apretude 30 mg pot fi utilizate o dată pe zi pentru a înlocui o vizită de administrare a injecției programate. Prima doză de terapie orală trebuie luată la două luni (+/- 7 zile) după ultima injecție de cabotegravir. Pentru perioada de PrEP pe cale orală mai mare de două luni, se recomandă un regim alternativ PrEP.

Administrarea prin injecție trebuie reluată în ziua în care se termină administrarea orală sau în decurs de 3 zile după aceasta (vezi RCP pentru Apretude injectabil).

### *Doze omise*

Dacă persoana omite o doză de comprimate Apretude, persoana trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care doza următoare nu trebuie administrată în următoarele 12 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în termen de 12 ore, persoana nu trebuie să ia doza omisă și pur și simplu va relua schema obișnuită de administrare.

### *Vărsături*

Dacă o persoană are vărsături în primele 4 ore de la administrarea comprimatelor de Apretude, trebuie administrat un alt comprimat de Apretude. Dacă o persoană are vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea comprimatelor de Apretude, persoana respectivă nu trebuie să ia un alt comprimat până la următoarea doză programată în mod regulat.

## Grupe speciale de persoane

### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice. Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea cabotegravir la persoanele cu vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiența hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh A sau B). Cabotegravir nu a fost studiat la persoanele cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C, [vezi pct. 5.2]).

Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la o persoană cu insuficiență hepatică severă.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele cu insuficiență renală ușoară până la severă (ClCr <30 ml/minut și care nu sunt tratați prin dializă [vezi pct. 5.2]). Cabotegravir nu a fost studiat la persoanele cu boală renală în stadiu terminal care urmează tratament de supleere a funcției renale. Întrucât cabotegravir se leagă de proteinele plasmatică în proporție mai mare de 99%, nu se așteaptă ca dializa să modifice nivelurile de expunere la cabotegravir. Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la o persoană care urmează tratament de supleere a funcției renale.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea cabotegravir la copii și adolescenți cu o greutate de cel puțin 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Persoane cu statut HIV-1 necunoscut sau pozitiv (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Utilizare concomitent cu rifampicină, rifapentină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină sau fenobarbital (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Strategia globală de prevenție a infecției cu HIV-1

Apretude nu este întotdeauna eficient în prevenirea infecției cu HIV-1 (vezi pct. 5.1). Concentrațiile cabotegravir asociate cu activitatea antivirală semnificativă (> 4x concentrația inhibitoare ajustată în funcție de proteine (Protein Adjusted-Inhibitory Concentration), PA-IC90, vezi pct. 5.2) sunt obținute și menținute până la câteva ore, după inițierea tratamentului preliminar pe cale orală. Nu se cunoaște exact perioada de timp până la instalarea protecției maxime împotriva infecției cu HIV-1, după inițierea administrării Apretude pentru PrEP HIV-1.

Apretude trebuie utilizat pentru PrEP în cadrul strategiei globale de prevenție a infecției cu HIV-1, inclusiv utilizarea altor măsuri de prevenție HIV-1 (de exemplu, cunoașterea statusului HIV-1, testarea periodică pentru alte infecții transmise pe cale sexuală, utilizarea prezervativului).

Apretude trebuie utilizat numai în vederea reducerii riscului de contactare a HIV-1 la persoanele confirmate ca fiind HIV-negative (vezi pct. 4.3). Persoanele trebuie reconfirmate ca fiind HIV-negative la fiecare injecție ulterioară de Apretude. Un test combinat antigen/anticorpi precum și un test pe bază de HIV-ARN trebuie să fie ambele negative. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să efectueze ambele teste, chiar dacă rezultatul testului pe bază de HIV-ARN va deveni disponibil după injectarea cabotegravir. Dacă nu este disponibilă o strategie de testare combinată care să includă ambele teste, testarea trebuie să urmeze ghidurile locale în timpul tratamentului cu Apretude.

Dacă simptomele clinice concordante cu infecția virală acută sunt prezente și recente (< 1 lună) se suspectează expuneri la HIV-1, statusul HIV-1 trebuie reconfirmat.

#### Riscul potențial de apariție a rezistenței

Există riscul potențial de dezvoltare a rezistenței la cabotegravir dacă o persoană dobândește HIV-1 fie înainte, fie în timpul tratamentului sau după întreruperea tratamentului cu cabotegravir. Pentru a minimiza acest risc, este esențial să se confirme statutul HIV-1 negativ la intervale frecvente. Un test combinat antigen/anticorpi precum și un test pe bază de HIV-ARN trebuie să fie ambele negative. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să efectueze ambele teste, chiar dacă rezultatul testului pe bază de HIV-ARN va deveni disponibil după administrarea orală. Dacă nu este disponibilă o strategie de testare combinată care să includă ambele teste, testarea trebuie să urmeze ghidurile locale. Persoanele care sunt diagnosticate cu HIV-1 trebuie să înceapă imediat terapia antiretrovirală (TAR).

Apretude în monoterapie nu constituie un regim complet pentru tratamentul infecției cu HIV-1, iar mutațiile HIV-1 rezistente au apărut la unele persoane cu infecție cu HIV-1 nedetectată care iau doar Apretude.

Formele alternative de PrEP trebuie luate în considerare după întreruperea tratamentului cu cabotegravir pentru acele persoane cu risc continuu de dobândire a HIV și inițiate în termen de 2 luni de la ultima injectarea cu cabotegravir.

#### Importanța complianței la tratament

Persoanele trebuie consiliate periodic pentru a respecta strict tratamentul preliminar pe cale orală recomandat și schema de administrare a injecțiilor pentru a reduce riscul de infecție cu HIV-1 și dezvoltarea potențială a rezistenței.

#### Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate asociate cu administrarea inhibitorilor de integrază, inclusiv cabotegravir. Aceste reacții sunt caracterizate prin erupție cutanată tranzitorie, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție a organelor, inclusiv leziuni hepatice. Tratamentul cu Apretude și alte medicamente suspectate se întrerupe imediat, în cazul în care apar semne sau simptome de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, edeme faciale, hepatită, eozinofilie sau angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Toxicitate hepatică

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate la un număr redus de persoane cărora li s-a administrat cabotegravir și care prezentau sau nu boli hepatice preexistente (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, administrarea cabotegravir ca tratament preliminar pe cale orală a servit la identificarea persoanelor care pot prezenta risc de toxicitate hepatică.

Se recomandă monitorizarea clinică și de laborator și administrarea comprimatelor Apretude trebuie întreruptă dacă hepatotoxicitatea este confirmată, iar persoanele sunt tratate conform indicațiilor clinice.

#### Adolescenți

Au fost raportate idei suicidare și tentative de sinucidere în timpul tratamentului cu cabotegravir, în special la cei cu boli psihiatrice preexistente (vezi pct. 4.8). Deși studiile clinice nu au arătat o incidență crescută a bolilor psihiatrice la adolescenți în comparație cu subiecții adulți, având în vedere vulnerabilitatea populației de adolescenți, adolescenții trebuie consiliați înainte de prescriere și periodic în timpul tratamentului cu Apretude, și tratați conform indicațiilor clinice.

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Se recomandă prudență în cazul prescrierii Apretude comprimate împreună cu medicamente care îi pot reduce nivelul de expunere (vezi pct. 4.5).

Se recomandă ca medicamentele antiacide care conțin cationi polivalenți să fie administrate cu minimum 2 ore înainte sau la 4 ore după administrarea comprimatelor de Apretude (vezi pct. 4.5).

### Excipienți

Persoanele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectul altor agenți terapeutici asupra farmacocineticii cabotegravir

Cabotegravir este preponderent metabolizat de uridin-difosfat-glucuronosil-transferază (UGT) 1A1 și într-o proporție mai mică de UGT1A9. Se așteaptă ca medicamentele care sunt inductori puternici ai UGT1A1 sau UGT1A9 să scadă concentrațiile plasmatice ale cabotegravir, determinând pierderea eficacității (vezi pct. 4.3 și Tabelul 2, de mai jos). La persoanele cu metabolizare lentă pe calea UGT1A1, reflectând un nivel maxim de inhibiție clinică a UGT1A1, valorile medii ale ASC,  $C_{max}$  și  $C_{tau}$  pentru cabotegravir administrat pe cale orală au crescut de până la 1,5 ori (vezi pct. 5.2). Nu sunt recomandate ajustări ale dozei de Apretude în prezența inhibitorilor de UGT1A1.

Cabotegravir este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) și proteina de rezistență în cancerul mamar (breast cancer resistance protein, BCRP), însă, datorită gradului înalt de permeabilitate, nu se anticipează modificări ale absorbției la administrarea concomitent cu alți inhibitori ai gp-P sau BCRP.

### Efectul cabotegravir asupra farmacocineticii altor medicamente

*In vivo*, cabotegravir nu a avut niciun efect asupra midazolamului, un substrat al citocromului P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

*In vitro*, cabotegravir a inhibat transportorii anionici organici (OAT) 1 ( $CI_{50}=0,81 \mu m$ ) și OAT3 ( $CI_{50}=0,41 \mu m$ ). Prin urmare se recomandă prudență la administrarea împreună cu medicamentele substrat pentru OAT1/3 care au un indice terapeutic îngust (de exemplu, metotrexat).

Pe baza profilului de interacțiuni cu alte medicamente din studiile clinice și *in vitro*, nu este de așteptat ca medicamentul cabotegravir să modifice concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiretrovirale, printre care inhibitorii de protează, inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitorii integrazei, inhibitorii de intrare sau ibalizumab.

Datele referitoare la interacțiunile medicamentoase furnizate în Tabelul 2 sunt preluate din studiile privind cabotegravir cu administrare orală (creșterea concentrației plasmatice este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, absența modificărilor prin “↔”, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp prin “ASC”, concentrația plasmatică maximă observată prin “ $C_{max}$ ”, iar concentrația plasmatică la sfârșitul intervalului dintre administrările dozelor prin “ $C_{\tau}$ ”).

**Tabelul 2 Drug interactions**

<b>Medicamente în funcție de ariile terapeutice</b>	<b>Interacțiuni</b> Modificarea mediei geometrice (%)	<b>Recomandări privind administrarea-concomitentă</b>
<i>Medicamente antivirale împotriva HIV-1</i>		
Inhibitori non-nucleozidici ai	Cabotegravir ↔ ASC ↑ 1% $C_{max}$ ↑ 4%	Etravirina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei de Apretude comprimate.

reverstranscriptazei: Etravirină	$C_{\tau} \leftrightarrow 0\%$	
Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei: Rilpivirină	Cabotegravir $\leftrightarrow$ ASC $\uparrow 12\%$ $C_{max} \uparrow 5\%$ $C_{\tau} \uparrow 14\%$ Rilpivirină $\leftrightarrow$ ASC $\downarrow 1\%$ $C_{max} \downarrow 4\%$ $C_{\tau} \downarrow 8\%$	Rilpivirina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei de Apretude sau rilpivirină în cazul administrării concomitente.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenitoină Fenobarbital	Cabotegravir $\downarrow$	Inductorii metabolici pot scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente antiacide</i>		
Antiacide (de ex. magneziu, aluminiu sau calciu)	Cabotegravir $\downarrow$	Administrarea concomitentă cu suplimente antiacide are potențialul de a scădea absorbția cabotegravir administrat pe cale orală și nu a fost studiată. Se recomandă ca medicamentele antiacide ce conțin cationi polivalenți să fie administrate cu minimum 2 ore înainte sau la 4 ore după administrarea orală de Apretude (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Rifampicină	Cabotegravir $\downarrow$ ASC $\downarrow 59\%$ $C_{max} \downarrow 6\%$	Rifampicina a scăzut semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic. Nu au fost stabilite recomandările privind dozele în cazul administrării Apretude concomitent cu rifampicina și administrarea concomitentă a Apretude cu rifampicina este contraindicată (vezi pct. 4.3)
Rifapentină	Cabotegravir $\downarrow$	Rifapentina poate scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, prin urmare utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	Cabotegravir $\downarrow$ ASC $\downarrow 21\%$ $C_{max} \downarrow 17\%$ $C_{\tau} \downarrow 26\%$	Rifabutina nu a modificat semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol (EE) și Levonorgestrel (LNG)	EE $\leftrightarrow$ ASC $\uparrow 2\%$ $C_{max} \downarrow 8\%$ $C_{\tau} \leftrightarrow 0\%$  LNG $\leftrightarrow$ ASC $\uparrow 12\%$ $C_{max} \uparrow 5\%$ $C_{\tau} \uparrow 7\%$	Cabotegravirul nu a modificat semnificativ, într-o măsură relevantă clinic, concentrațiile plasmatică ale etinilestradiolului și levonorgestrelului. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu Apretude comprimate.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

## Femeile aflate la vârsta fertilă

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie discutate beneficiile și riscurile inițierii/continuării PrEP cu Apretude.

## Sarcina

Există date limitate privind utilizarea cabotegravir la femeile gravide. Efectul cabotegravir asupra sarcinii nu este cunoscut.

Cabotegravirul nu a avut efect teratogen în studiile efectuate la femele de șobolan și iepure gestante, însă a generat efecte toxice asupra funcției de reproducere la animale la expuneri mai mari decât doza terapeutică (vezi pct. 5.3). Relevanța pentru sarcină la om a acestor rezultate nu este cunoscută.

Nu se recomandă utilizarea Apretude comprimate în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul anticipat pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

## Alăptarea

Pe baza datelor din studiile la animale, este de așteptat ca medicamentul cabotegravir să fie secretat în laptele uman, deși acest lucru nu a fost confirmat la om.

Se recomandă ca femeile să alăpteze numai dacă beneficiul așteptat justifică riscul potențial pentru sugar.

## Fertilitatea

Nu există date privind efectele cabotegravir asupra fertilității la bărbați sau femei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale cabotegravir asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Persoanele trebuie informate că au fost raportate amețeli, somnolență și oboseală în timpul tratamentului cu Apretude comprimate. Atunci când se evaluează capacitatea persoanei de a conduce vehicule sau folosi utilaje, trebuie avută în vedere starea clinică a persoanei și profilul reacțiilor adverse asociate cu Apretude comprimate.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în HPTN 083, au fost: reacțiile la locul injectării (82%), cefaleea (17%) și diareea (14%).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în HPTN 084, au fost: reacțiile la locul injectării (38%), cefaleea (23%) și valori crescute ale transaminazelor (19%).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse pentru cabotegravir au fost identificate din studiile clinice de fază III; HPTN 083 și HPTN 084; și date după punerea pe piață. În HPTN 083, timpul median pentru studiu medicamentului cu design orb a fost de 65 săptămâni și 2 zile (1 zi până la 156 săptămâni și 1 zi), cu o expunere totală la cabotegravir de 3231 persoană-ani. În HPTN 084, timpul median pentru studiu medicamentului cu design orb a fost de 64 săptămâni și 1 zi (1 zi până la 153 săptămâni și 1 zi), cu o expunere totală la cabotegravir de 2009 persoană-ani.

Reacțiile adverse identificate pentru cabotegravir la adulți și adolescenți sunt enumerate în Tabelul 3, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelul 3 Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel**

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate * <sup>4</sup>
Tulburări psihice	Frecvente	Vise anormale Insomnie Depresie Anxietate
	Mai puțin frecvente	Tentativă de suicid <sup>4</sup> ; Ideeație suicidară <sup>4</sup> (în special la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Somnolență
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Greață Durere abdominală <sup>1</sup> Flatulență Vărsături
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie <sup>2</sup>
	Mai puțin frecvente	Urticarie* <sup>4</sup> Angioedem* <sup>4</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie <sup>3</sup>
	Frecvente	Oboseală Stare generală de rău
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor
	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală Valori crescute ale bilirubinei sanguine

<sup>1</sup> Durerea abdominală include următorul grup de termeni preferați MedDRA: durere la nivelul abdomenului superior și durere abdominală.

<sup>2</sup> Erupția cutanată tranzitorie include următorul grup de termeni preferați MedDRA: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă.

<sup>3</sup> Pirexia include următorul grup de termeni preferați MedDRA: pirexie și senzație de căldură.

<sup>4</sup> Această reacție adversă a fost identificată prin raportarea după punerea pe piață. Categoria de frecvență se bazează pe indivizii expuși la cabotegravir în studii clinice randomizate.

\* Vă rugăm să consultați pct. 4.4

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Creștere ponderală*

La momentele prestabilite din săptămâna 41 și săptămâna 97 din HPTN 083, participanții care au primit cabotegravir au luat în greutate un număr median de 1,2 kg (intervalul intercuartil [IQR] -1,0, 3,5; n=1623) și, respectiv, 2,1 kg (IQR; -0,9, 5,9 n=601) față de valoarea inițială; cei din grupul cu fumarat de tenofovir disoproxil (TDF)/emtricitabină (FTC) au luat în greutate un număr median de 0,0 kg (IQR -2,1, 2,4, n=1611) și, respectiv, 1,0 kg (IQR; -1,9, 4,0 n=598) față de valoarea inițială.

La momentele prestabilite din săptămâna 41 și săptămâna 97 din HPTN 084, participanții care au primit cabotegravir au luat în greutate un număr median de 2,0 kg (IQR 0,0, 5,0; n=1151) și, respectiv, 4,0 kg (IQR; 0,0, 8,0, n=216) față de valoarea inițială; cei din grupul cu fumarat de tenofovir disoproxil (TDF)/emtricitabină (FTC) au luat în greutate un număr median de 1,0 kg (IQR -1,0, 4,0, n=1131) și, respectiv, 3,0 kg (IQR; -1,0, 6,0 n=218) față de valoarea inițială.

### *Modificări ale parametrilor biochimici de laborator*

Atât în HPTN 083, cât și în HPTN 084, s-a observat că o proporție similară de participanți din grupurile cabotegravir și TDF/FTC, avea niveluri crescute ale transaminazelor hepatice (ALT/AST), iar creșterile maxime după momentul inițial au fost în mare parte de gradele 1 și 2. În HPTN 083, numărul de participanți în grupurile cabotegravir vs TDF/FTC, care au prezentat niveluri maxime ale ALT de gradul 3 sau 4 după momentul inițial, a fost de 40 (2%) față de 44 (2%) și, respectiv, niveluri ale AST de gradul 3 sau 4, au fost 68 (3%) față de 79 (3%). În HPTN 084, numărul de participanți în grupurile cabotegravir vs TDF/FTC, care au prezentat niveluri maxime ale ALT de gradul 3 sau 4 după momentul inițial, a fost 12 (< 1%) față de 18 (1%) și, respectiv, niveluri ale AST de gradul 3 și 4, au fost 15 (< 1%) față de 14 (< 1%).

Câțiva participanți în ambele grupuri cu cabotegravir și TDF/FTC, au avut reacții adverse datorate AST sau ALT crescute, ceea ce a dus la întreruperea studiului medicamentului. În HPTN 083, numărul de participanți în grupurile cabotegravir vs TDF/FTC care au întrerupt tratamentul din cauza ALT crescut: 29 (1%) față de 31 (1%) și, respectiv, datorită AST crescut a fost de 7 (< 1%) față de 8 (< 1%). În HPTN 084, numărul de participanți în grupurile cabotegravir vs TDF/FTC care au întrerupt tratamentul din cauza ALT crescut a fost de 12 (< 1%) față de 15 (< 1%) și nu au existat întreruperi din cauza AST crescut.

## Adolescenți

Pe baza datelor din două studii clinice multicentrice, deschise, efectuate la 64 adolescenți cu risc, neinfecțati cu HIV (cu vârsta sub 18 ani și cu o greutate  $\geq 35$  kg, la înrolare) cărora li s-a administrat cabotegravir, nu au fost identificate noi probleme de siguranță la adolescenți, în comparație cu profilul de siguranță stabilit la adulții care au primit cabotegravir pentru HIV-1 PrEP în studiile HPTN 083 și HPTN 084.

Pe baza datelor din analiza din săptămâna 16 a studiului MOCHA la 23 adolescenți infectați cu HIV (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate  $\geq 35$  kg) care au primit terapie antiretrovirală combinată de bază, nu au fost identificate la adolescenți noi probleme de siguranță prin adăugarea de cabotegravir oral urmat de cabotegravir injectabil (n = 8), în comparație cu profilul de siguranță al cabotegravir stabilit la adulți (vezi pct. 5.1).

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**



Nu există tratament specific pentru o supradoză de Apretude. În cazul unui supradozaj, persoana trebuie să primească tratament de întreținere și monitorizare adecvată după caz.

Se cunoaște faptul că medicamentul cabotegravir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică; prin urmare, este puțin probabil ca dializa să fie utilă în eliminarea medicamentului din organism.

## 5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, codul ATC: J05AJ04

#### Mecanism de acțiune

Cabotegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

#### Efecte farmacodinamice

##### *Activitatea antivirală în culturi celulare*

Cabotegravir a manifestat activitate antivirală împotriva tulpinilor virale de laborator ale HIV-1 de tip sălbatic, cu valori ale concentrației medii de cabotegravir necesare pentru inhibarea replicării virale cu 50% (CE<sub>50</sub>) de 0,22 nM în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC), de 0,74 nM în liniile celulare 293T și de 0,57 nM în celulele MT-4. Cabotegravir a demonstrat activitate antivirală în culturile celulare împotriva unei serii de 24 de tulpini izolate clinic de HIV-1 (trei din fiecare dintre subtipurile A, B, C, D, E, F și G ale grupului M, și 3 din grupul O), valorile CE<sub>50</sub> variind între 0,02 nM și 1,06 nM pentru HIV-1. Valorile CE<sub>50</sub> de cabotegravir împotriva izolatelor clinice de HIV-2 au variat între 0,10 nM și 0,14 nM. Nu sunt disponibile date clinice la pacienții cu HIV-2.

##### *Activitatea antivirală în asociere cu alte medicamente antivirale*

Niciunul dintre medicamentele cu activitate anti-HIV inerentă nu a avut efecte antagoniste față de activitatea antiretrovirală a cabotegravir (au fost efectuate evaluări *in vitro* în combinație cu rilpivirina, lamivudina, tenofovirul și emtricitabina).

##### *Rezistența in vitro*

Izolată HIV-1 de tip sălbatic și activitatea împotriva tulpinilor virale rezistente: Nu au fost observate virusuri care să determine o creștere >10 ori a CE<sub>50</sub> de cabotegravir în cursul pasajului de 112 zile a tulpinii HIV-1-IIIB. A fost observată apariția următoarelor mutații ale integrazei (IN) după pasajul HIV-1 de tip sălbatic (cu polimorfism T124A) în prezența cabotegravir: Q146L (coeficient de modificare [fold change, FC] între 1,3 și 4,6), S153Y (FC între 2,8 și 8,4), și I162M (FC = 2,8). După cum s-a indicat mai sus, detecția mutației T124A reflectă selecția unei variante virale minore preexistente care nu prezintă sensibilitate diferențială la cabotegravir. Nu au fost selectate substituții de aminoacizi în regiunea integrazei la pasajul tulpinii HIV-1 de tip sălbatic NL-432 în prezența unei concentrații inhibitorii de 6,4 nM de cabotegravir până în ziua 56.

În rândul tulpinilor cu mutații multiple, cele mai mari modificări ale rezistenței au fost observate în cazul tulpinilor cu mutațiile Q148K sau Q148R. Mutațiile E138K/Q148H s-au corelat cu o scădere de 0,92 ori a sensibilității la cabotegravir, dar E138K/Q148R au determinat o scădere de 12 ori a sensibilității, iar E138K/Q148K o scădere 81 ori a sensibilității față de cabotegravir. G140C/Q148R și G140S/Q148R au conferit o scădere de 22 și, respectiv 12 ori a sensibilității la cabotegravir. În timp ce N155H nu a modificat gradul de sensibilitate la cabotegravir, N155H/Q148R s-au corelat cu o scădere de 61 ori a sensibilității la cabotegravir. Alte mutații multiple care s-au asociat cu un coeficient de modificare (FC) de 5 până la 10 ori sunt: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) și E92Q/N155H (FC=5,3).

## *Rezistența in vivo*

### *HPTN 083*

În analiza primară a studiului HPTN 083, au existat 13 infecții incidente la brațul cabotegravir și 39 infecții incidente la brațul fumarat de tenofovir disoproxil (TDF)/emtricitabină (FTC). În brațul cabotegravir, 5 infecții incidente au avut loc atunci când au primit injecții PrEP cu cabotegravir, dintre care 4 participanți au primit injecții la timp și 1 participant a avut o injecție în afara programului. Cinci infecții incidente au apărut la  $\geq 6$  luni după ultima doză de cabotegravir PrEP. Trei infecții incidente au avut loc în timpul perioadei de tratament preliminar pe cale orală.

Genotiparea și fenotiparea HIV au fost stabilite la prima vizită unde încărcătura virală HIV a fost  $> 500$  de copii/ml. Dintre cele 13 infecții incidente în brațul cabotegravir, 4 participanți au avut mutații ale rezistenței la INSTI. În brațul TDF/FTC, cei 4 participanți cu rezistență la NRTI (inclusiv 3 care au avut rezistență multi clasă) au inclus 3 cu M184V/I și unul cu K65R.

Niciunul dintre cei 5 participanți care au fost infectați după o întrerupere prelungită a administrării cabotegravirului, nu a avut mutații ale rezistenței la INSTI. Nici genotipul, nici fenotipul nu au putut fi generați pentru unul dintre cei 5 participanți, cu doar 770 de copii/ml ARN HIV-1. Fenotipul integralei nu a putut fi generat pentru unul dintre cei 4 participanți rămași. Restul de 3 participanți și-au păstrat susceptibilitatea la toate INSTI.

Trei participanți s-au infectat în timpul fazei tratamentului preliminar pe cale orală, înainte de a primi injecții cu cabotegravir. Un participant cu niveluri plasmatiche nedetectabile de cabotegravir nu a avut mutații ale rezistenței la INSTI și a fost susceptibil la toate INSTI. Doi participanți cu concentrații plasmatiche detectabile de cabotegravir au avut mutații ale rezistenței la INSTI. Primul participant a avut mutații ale rezistenței la INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R și E157Q. Fenotipul integralei nu a putut fi generat. Al doilea participant a avut mutații ale rezistenței la INSTI E138A și Q148R. Acest virus a fost rezistent la cabotegravir (coeficient de modificare = 5,92) dar susceptibil la dolutegravir (coeficient de modificare = 1,69).

Cinci participanți au dobândit HIV-1, în ciuda injecțiilor la timp cu cabotegravir pentru 4 participanți și a unei injecții în afara programului pentru un participant. Doi participanți au avut încărcături virale prea scăzute pentru a fi analizate. Al treilea participant nu a avut mutații ale rezistenței la INSTI la prima vizită pentru determinarea viremie (săptămâna 17), dar a avut 112 și 117 zile mai târziu la R263K. În timp ce fenotipul nu a putut fi determinat 112 zile mai târziu, fenotipul din ziua 117 a arătat că acest virus este susceptibil atât la cabotegravir (coeficient de modificare = 2,32) cât și la dolutegravir (coeficient de modificare = 2,29). Al patrulea participant a avut mutații ale rezistenței la INSTI G140A și Q148R. Fenotipul a arătat rezistență la cabotegravir (coeficient de modificare = 13) dar susceptibilitate la dolutegravir (coeficient de modificare = 2,09). Al cincilea participant nu a avut mutații ale rezistenței la INSTI.

În plus față de cele 13 infecții incidente, un alt participant era infectat cu HIV-1 la înscriere și nu avea mutații ale rezistenței la INSTI în acel moment, cu toate acestea, 60 zile mai târziu, au fost detectate mutații ale rezistenței la INSTI E138K și Q148K. Fenotipul nu a putut fi generat.

În urma analizei primare, au fost efectuate teste virusologice retrospective extinse pentru a caracteriza mai bine momentul infecțiilor cu HIV. Ca rezultat, una dintre cele 13 infecții incidente la un participant care a primit la timp injecții cu cabotegravir, a fost determinată a fi o infecție prevalentă.

### *HPTN 084*

În analiza primară a studiului HPTN 084, au existat 4 infecții incidente în brațul cabotegravir și 36 de infecții incidente în brațul TDF/FTC.

În brațul cabotegravir, au apărut 2 infecții incidente în timpul administrării injecțiilor; un participant a avut 3 injecții întârziate cu cabotegravir și ambii nu au fost aderenți la cabotegravir oral.

Două infecții incidente au apărut după ultima doză de cabotegravir oral; ambii participanți nu au fost aderenți la cabotegravir oral. Prima vizită HIV pozitivă a avut loc cca. 11 săptămâni după înscriere pentru un participant și 57 săptămâni după înscriere pentru celălalt.

Genotiparea HIV a fost stabilită la prima vizită unde încărcătura virală HIV a fost > 500 c/ml (viremia la prima vizită). Rezultatele genotipării HIV au fost disponibile pentru 3 dintre cei 4 participanți în brațul cabotegravir. Nu au fost detectate mutații majore ale rezistenței la INSTI.

Rezultatele genotipării HIV au fost disponibile pentru 33 din cele 36 infecții incidente în grupul TDF/FTC. Un participant a avut o mutație majoră a NRTI (M184V); acest participant a avut, de asemenea, rezistență la NNRTI cu mutația K103N. Alți nouă participanți au avut rezistență la NNRTI (7 au avut K103N, exclusiv sau cu E138A sau P225H; 1 a avut K101E exclusiv; 1 a avut E138K exclusiv).

În urma analizei primare, au fost efectuate teste virusologice retrospective extinse pentru a caracteriza mai bine momentul infecțiilor cu HIV-1. Ca rezultat, 1 din cele 4 infecții incidente cu HIV-1 la participării cărora li s-a administrat cabotegravir a fost determinată a fi o infecție prevalentă.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea cabotegravirului pentru PrEP a fost evaluată în două studii controlate randomizate (1:1), dublu-orb, multicentric, cu două brațe. Eficacitatea cabotegravirului a fost comparată cu fumaratul zilnic de tenofovir disoproxil (TDF)/emtricitabină (FTC).

Participanții randomizați pentru a primi cabotegravir au inițiat administrarea tratamentului preliminar pe cale orală cu un comprimat de cabotegravir de 30 mg și un placebo pe zi, timp de până la 5 săptămâni, urmată de injecție intramusculară (i.m.) de cabotegravir (injecție unică de 600 mg, în lunile 1, 2 și ulterior la fiecare 2 luni și un comprimat placebo zilnic). Participanții randomizați pentru a primi TDF/FTC au inițiat TDF oral 300 mg/FTC 200 mg și placebo timp de până la 5 săptămâni, urmat de TDF oral 300 mg/FTC 200 mg pe zi și injecție placebo (i.m.) (3 ml, emulsie injectabilă cu lipide 20% la lunile 1, 2 și ulterior la fiecare 2 luni).

#### *HPTN 083*

În HPTN 083, un studiu de non-inferioritate, 4566 bărbați cisgen și femei transgen, care fac sex cu bărbați, au fost randomizați 1:1 și au primit fie cabotegravir (n=2281), fie TDF/FTC (n=2285) ca medicamente de studiu în orb până în săptămâna 153.

La momentul inițial, vârsta medie a participanților a fost de 26 ani, 12% au fost femei transgen, 72% au fost de altă rasă decât caucaziană, 67% au avut < 30 ani și <1% au avut peste 60 ani.

Obiectivul principal a fost rata infecțiilor HIV incidente în rândul participanților randomizați cu cabotegravir pe cale orală și cabotegravir injectabil în comparație cu TDF/FTC pe cale orală (corectat pentru oprirea timpurie). Analiza primară a demonstrat superioritatea cabotegravir în comparație cu TDF/FTC cu o reducere de 66% a riscului de dobândire a infecției HIV incidente, rata de risc (ÎI 95%) 0,34 (0,18, 0,62); teste ulterioare au arătat că una dintre infecțiile cu cabotegravir este prevalentă, ducând la o reducere cu 69% a riscului de infecție incidentă în raport cu TDF/FTC (vezi Tabelul 4).

**Tabelul 4**      **Obiectiv primar de eficacitate: Compararea ratelor de infecții cu HIV incidente în timpul fazei randomizate în HPTN 083 (mITT, testare virologică retrospectivă extinsă)**

	<b>Cabotegravir (N=2278)</b>	<b>TDF/FTC (N=2281)</b>	<b>Valoare p pentru superioritate</b>
Persoane-ani	3211	3193	
Infecții incidente cu HIV-1 (rata de	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	

incidență la 100 persoane-ani)			
Rata de risc (Î 95%)	0,31 (0,16, 0,58)		p=0,0003

<sup>1</sup> În urma analizei primare, au fost efectuate teste virusologice retrospective extinse pentru a caracteriza mai bine momentul infecțiilor cu HIV. Ca urmare, una dintre cele 13 infecții incidente cu cabotegravir a fost determinată a fi o infecție prevalentă. Rata de risc inițială (Î 95%) din analiza primară este 0,34 (0,18, 0,62).

Rezultatele din toate analizele de subgrup au fost în concordanță cu efectul protector general, cu o rată mai mică de infecții incidente cu HIV 1 observată pentru participanții randomizați în grupul cabotegravir, comparativ cu participanții randomizați în grupul TDF/FTC (vezi Tabelul 5).

**Tabelul 5 Rata infecției incidente cu HIV-1 pe subgrup în HPTN 083 (mITT, testare virologică retrospectivă extinsă)**

Subgrup	Cabotegravir incidență la 100 persoane- ani	Cabotegra vir persoane- ani	TDF/FTC incidență la 100 persoane-ani	TDF/FTC persoane- ani	RR (Î 95%)
<b>Vârstă</b>					
< 30 ani	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15, 0,59)
≥ 30 ani	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08, 1,84)
<b>Sex</b>					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16, 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08, 1,56)
<b>Rasa (SUA)</b>					
Negroidă	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09, 0,76)
Non- negroidă	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00, 2,80)
<b>Regiunea</b>					
SUA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07, 0,60)
America Latină	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17, 1,35)
Asia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08, 1,82)
Africa	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06, 6,50)

MSM = bărbați cigen care fac sex cu bărbați

TGW = femeii transgen cu care fac sex cu bărbați

#### HPTN 084

În HPTN 084, un studiu de superioritate, 3224 femeii cigen au fost randomizate 1:1 și au primit fie cabotegravir (n=1614) fie TDF/FTC (n=1610) ca medicament de studiu în orb până în săptămâna 153.

La momentul inițial, vârsta medie a participanților a fost de 25 ani, > 99% au fost de altă rasă decât caucaziană, > 99% au fost femeii cigen și 49% aveau vârsta < 25 ani, cu o vârstă maximă de 45 ani.

Obiectivul principal a fost rata infecțiilor HIV incidente în rândul participanților randomizați cu cabotegravir pe cale orală și cabotegravir injectabil în comparație cu TDF/FTC oral (corectat pentru oprirea timpurie). Analiza primară a demonstrat superioritatea (p<0,0001) cabotegravirului în comparație cu TDF/FTC cu o reducere cu 88% a riscului de dobândire a riscului de infectare cu HIV-1 incident (Î 95%) 0,12 (0,05, 0,31); teste ulterioare au evidențiat că una dintre infecțiile cu cabotegravir este prevalentă, ducând la o reducere cu 90% a riscului de infecție incidentă cu HIV-1 în comparație cu TDF/FTC (vezi Tabelul 6).

**Tabelul 6 Obiectiv primar de eficacitate în HPTN 084: Compararea ratelor de infecții cu HIV incidente în timpul fazei randomizate (mITT, testare virologică retrospectivă extinsă)**

	<b>Cabotegravir (N=1613)</b>	<b>TDF/FTC (N=1610)</b>	<b>Superiority P-Value</b>
Persoane-ani	1960	1946	
Infecții incidente cu HIV-1 (rata de incidență la 100 persoane-ani)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Rata de risc (Î 95%)	0,10 (0,04, 0,27)		p< 0,0001

<sup>1</sup> În urma analizei primare, au fost efectuate teste virusologice retrospective extinse pentru a caracteriza mai bine momentul infecțiilor cu HIV-1. Ca rezultat, 1 din cele 4 infecții incidente cu HIV-1 la participanții cărora li s-a administrat cabotegravir a fost determinată a fi o infecție prevalentă. Rata de risc inițial corectat pentru oprirea timpurie (Î 95%) din analiza primară este 0,12 (0,05, 0,31).

Rezultatele din analizele de subgrup pre-planificate au fost în concordanță cu efectul protector general, cu o rată mai mică de infecții incidente cu HIV-1 observată pentru participanții randomizați în grupul cabotegravir, comparativ cu participanții randomizați în grupul TDF/FTC (vezi Tabelul 7).

**Tabelul 7 Rata infecției incidente cu HIV-1 pe subgrup în HPTN 084 (mITT, testare virologică retrospectivă extinsă)**

<b>Subgrup</b>	<b>Cabotegravir incidență la 100 persoane- ani</b>	<b>Cabotegra vir persoane- ani</b>	<b>TDF/FTC incidență la 100 persoane-ani</b>	<b>TDF/FT C persoane- ani</b>	<b>RR (Î 95%)</b>
<b>Vârstă</b>					
< 25 ani	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03, 0,46)
≥ 25 ani	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02, 0,49)
<b>IMC</b>					
< 30 kg/m <sup>2</sup>	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04, 0,38)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00, 0,93)

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Apertude comprimate la copii cu vârsta sub 12 ani, în prevenirea infecției cu HIV-1.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica cabotegravirului la voluntari sănătoși și la subiecți infectați cu HIV-1 este similară, cu aceeași ADME observată la toate populațiile. Gradul de variabilitate FC a cabotegravir este moderat. În studiile de fază I la voluntarii sănătoși, coeficientul procentual de variabilitate biologică (CVb%) interindividuală pentru ASC, C<sub>max</sub> și C<sub>tau</sub> a variat între 26 și 34% în studiile subiecților sănătoși. Variabilitatea intraindividuală (CVw%) este mai scăzută decât variabilitatea interindividuală.

**Tabelul 8 Parametrii farmacocinetici după administrarea de cabotegravir pe cale orală o dată pe zi, la adulți**

<b>Faza administrării</b>	<b>Schema de administrare</b>	<b>Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă)<sup>1</sup></b>		
		<b>ASC<sub>(0-tau)</sub><sup>2</sup> (μg• oră /ml)</b>	<b>C<sub>max</sub> (μg/ml)</b>	<b>C<sub>tau</sub> (μg/ml)</b>
Tratament preliminar pe cale orală <sup>3</sup>	30 mg o dată pe zi	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

<sup>1</sup> Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe estimări individuale post-hoc din modelele FC

populaționale pentru subiecții din studiile de fază III de tratament.

<sup>2</sup> tau este intervalul de administrare: 24 ore pentru administrare orală.

<sup>3</sup> Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar pe cale orală reprezintă valori la starea de echilibru.

### Absorbție

Cabotegravir este absorbit rapid după administrarea pe cale orală, cu un  $T_{max}$  mediu la 3 ore după administrarea dozei de medicament sub formă de comprimate. În contextul administrării o dată pe zi, starea de echilibru farmacocinetic este atinsă în 7 zile.

Cabotegravir poate fi administrat împreună cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea cabotegravir este independentă de conținutul meselor: mesele bogate în grăsimi au crescut valoarea  $ASC_{(0-\infty)}$  pentru cabotegravir cu 14% și a  $C_{max}$  cu 14% față de administrarea în condiții de repaus alimentar. Aceste creșteri nu sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Biodisponibilitatea absolută a cabotegravir nu a fost stabilită.

### Distribuție

Cabotegravir se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmatice umane conform datelor din studiile *in vitro*. După administrarea comprimatelor, volumul mediu aparent de distribuție ( $V_z/F$ ) în plasmă al medicamentului administrat pe cale orală a fost de 12,3 l. La om, valoarea estimată a  $V_c/F$  pentru cabotegravir în plasmă a fost de 5,27 l și valoarea  $V_p/F$  a fost de 2,43 l. Aceste estimări ale volumelor de distribuție, corelate cu un grad înalt de biodisponibilitate prezumat, sugerează o anumită distribuție a cabotegravir în spațiul extracelular.

Cabotegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin, după o singură injecție i.m. de 600 mg, așa cum s-a observat într-un studiu la participanți sănătoși (n=15). Concentrațiile medii de cabotegravir în ziua 3 (cea mai timpurie probă de FC de țesut) au fost de 0,49  $\mu\text{g/ml}$  în țesutul cervical, 0,29  $\mu\text{g/ml}$  în lichidul cervico-vaginal, 0,37  $\mu\text{g/ml}$  în țesutul vaginal, 0,32  $\mu\text{g/ml}$  în țesutul rectal și 0,32  $\mu\text{g/ml}$  în țesutul rectal și 0,69  $\mu\text{g/ml}$  în lichidul rectal, care se situează peste PA-IC90 *in vitro*.

*In vitro*, cabotegravir nu a constituit un substrat pentru polipeptida transportoare de anioni organici (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 sau pentru transportorul cationic organic (OCT1).

### Metabolizare

Cabotegravir este în principal metabolizat pe calea UGT1A1 cu o componentă UGT1A9 minoră. Cabotegravir este compusul predominant care circulă în plasmă, reprezentând > 90% din doza totală marcată cu radiocarbon din plasmă. După administrarea pe cale orală la om, cabotegravir este preponderent eliminat prin metabolizare; eliminarea pe cale renală a cabotegravir nemodificat este scăzută (<1% din doza administrată). Patruzeci și șapte la sută din doza totală de cabotegravir administrată oral este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru este determinat integral sau parțial de substanța activă neabsorbită sau de excreția biliară a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar până la formarea compusului părinte în lumenul intestinal. Prezența cabotegravir a fost detectată în probele de bilă din duoden. Metabolitul glucuronoconjugat a fost de asemenea prezent în unele, deși nu în toate probele de bilă din duoden. Douăzeci și șapte la sută din doza totală administrată oral este excretată în urină, în principal sub formă de metabolit glucuronoconjugat (75% din radioactivitate în urină, 20% din doza totală).

Cabotegravir nu este un inhibitor relevant clinic al următoarelor enzime și transportori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 și UGT2B17, gp-P, BCRP, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportorii polimedament și de extruziune a toxinelor (MATE) 1, MATE 2-K, proteina asociată cu rezistența la medicamente (MRP) 2 sau MRP4.

## Eliminare

Cabotegravirul are un timp mediu de înjumătățire terminal de 41 ore și un clearance aparent (CL/F) de 0,21 l pe oră.

## Polimorfisme

Într-o metaanaliză a studiilor cu subiecți sănătoși și infectați cu HIV, subiecții cu genotipuri UGT1A1 conferind o metabolizare lentă a cabotegravir au prezentat creșteri medii de 1,3 până la 1,5 ori ale valorilor ASC, C<sub>max</sub> și C<sub>tau</sub> la starea de echilibru pentru cabotegravir, comparativ cu subiecții cu genotipuri asociate unui metabolism normal pe calea UGT1A1. Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu polimorfisme UGT1A1.

## Grupe speciale de persoane

### *Sex*

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale sexului subiecților asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

### *Rasa*

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale rasei asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de rasă.

### *Indicele de masă corporală (IMC)*

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat efecte clinic relevante ale IMC asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de IMC.

### *Adolecenți*

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea între adolescenții infectați cu HIV-1 și participanții adulți infectați cu HIV-1 și neinfecțati din programul de dezvoltare cabotegravir, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru adolescenții cu greutatea  $\geq 35$  kg.

**Tabelul 9 Parametrii farmacocinetici estimați după cabotegravir administrat oral o dată pe zi luni la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani ( $\geq 35$  kg)**

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă) <sup>a</sup>		
		ASC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Tratament preliminar pe cale orală <sup>c</sup>	30 mg o dată pe zi	193 (106, 346)	14.4 (8.02,25.5)	5.79 (2.48,12.6)

<sup>a</sup> Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe simulări ale modelului FC populației într-o populație virtuală de adolescenți infectată cu HIV-1, cu o greutate de 35-156 kg.

<sup>b</sup> tau este intervalul de dozare: 24 ore pentru administrare orală.

<sup>c</sup> Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar pe cale orală reprezintă valori la starea de echilibru.

Farmacocinetica și recomandările de dozare pentru cabotegravir la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani sau cu o greutate mai mică de 35 kg nu au fost stabilite.

### *Vârșnici*

Analiza farmacocineticii cabotegravir la nivelul populației nu a evidențiat efecte relevante clinic ale vârstei asupra expunerii la cabotegravir. Datele farmacocinetice pentru cabotegravir la subiecții cu vârsta  $> 65$  ani sunt limitate.

### *Insuficiență renală*

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/minut, netratați prin dializă) și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (care nu sunt dializați). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienții dializați.

### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor Child-Pugh A sau B). Efectul insuficienței hepatice severe (scor Child-Pugh C) asupra farmacocineticii cabotegravir nu a fost studiat.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Carcinogenitate și mutagenitate

Cabotegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cadrul testelor *in vitro* pe culturi de bacterii și celule de mamifere și în cadrul testului micronucleic *in vivo* efectuat la rozătoare. Cabotegravir nu a fost carcinogen în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan.

### Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine la șobolan atunci când li s-au administrat doze orale de cabotegravir de până la 1000 mg/kg și zi (> 20 de ori expunerea la om cu doza maximă recomandată (DMRO) de 30 mg/zi oral).

Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării embrio-fetale nu au fost observate efecte adverse asupra dezvoltării după administrarea orală de cabotegravir la femele de iepure gestante în doze maternotoxice de până la 2000 mg/kg și zi (0,66 ori expunerea la om în cazul administrării DMRO) sau, la femele de șobolan gestante, în doze de până la 1000 mg/kg și zi (>30 ori expunerea la om la administrarea DMRO). La șobolan au fost observate modificări ale creșterii fetale (scăderea greutății corporale) la administrarea unor doze de 1000 mg/kg și zi. Studiile la femele de șobolan gestante au evidențiat traversarea barierei placentare și prezența cabotegravir în țesutul fetoșilor.

În studiile de dezvoltare pre- și postnatală (PPN) la șobolan, cabotegravir a indus în mod reproductibil debutul întârziat al parturii și creșterea numărului de pui născuți morți și a mortalității neonatale la doze de 1000 mg/kg și zi (de >30 de ori expunerea la om la administrarea DMRO). Administrarea unei doze mai mici, de 5 mg/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât expunerea la om la DMRO) de cabotegravir nu s-a asociat cu întârzierea parturii sau cu mortalitate neonatală. În studiile efectuate la iepure și șobolan, nu au fost constatate efecte asupra supraviețuirii atunci când fetoșii au fost extrași prin operație cezariană. Având în vedere rata expunerii, nu se cunoaște relevanța pentru om a acestor rezultate.

### Toxicitatea la doze repetate

Efectul tratamentului zilnic pe termen lung cu doze mari de cabotegravir a fost evaluat în studii de evaluare a toxicității la administrarea de doze orale repetate la șobolan (26 săptămâni) și la maimuță (39 săptămâni). Nu au existat efecte adverse asociate cu medicația la șobolanii sau maimuțele cărora li s-a administrat cabotegravir pe cale orală în doze de până la 1000 mg/kg și zi și, respectiv, 500 mg/kg și zi.

Într-un studiu de toxicitate de 14 zile și de 28 zile efectuat la maimuță au fost observate efecte gastro-intestinale (pierdere în greutate, emeză, scaune nelegate/apoase și deshidratare moderată până la severă), care au fost determinate de administrarea locală a medicamentului și nu de toxicitate sistemică.



Într-un studiu cu durata de 3 luni efectuat la șobolan, atunci când cabotegravir a fost administrat lunar sub formă de injecții subcutanate (s.c.) (până la 100 mg/kg/doză); lunar sub formă de injecții i.m. (până la 75 mg/kg/doză) sau săptămânal sub formă de injecții s.c. (100 mg/kg/doză), nu au fost observate efecte adverse și nici toxicități noi la nivelul organelor țintă (la expuneri >30 ori decât expunerea la om în cazul administrării DMRO de 400 mg i.m.).

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E460)

Hipromeloză (E464)

Amidonglicolat de sodiu

Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (E1521)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din PEÎD (polietilenă de înaltă densitate) albe, închise cu capac din polipropilenă, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigilate cu folie termosudată cu o față de polietilenă. Fiecare flacon conține 30 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Olanda

## **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1760/001

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

### Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

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

### Comprimate filmate

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea APRETUDE într-un stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină asupra conținutului și formatului materialelor educaționale, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă.

Pentru a suplimenta activitățile de rutină de reducere la minimum a riscurilor, materialele educaționale au ca scop atenuarea riscurilor de seroconversie HIV, dezvoltarea rezistenței și a erorilor de medicație, inclusiv nerespectarea tratamentului de către persoanele care iau APRETUDE, prin creșterea conștientizării acestor riscuri și oferirea de informații orientative pentru medicii prescriptori și persoanele cu risc.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru unde se comercializează APRETUDE, toți profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele cu risc care se așteaptă să prescrie și/sau să utilizeze APRETUDE, au acces la/li se oferă următorul pachet educațional, care cuprinde următoarele:

- Ghid pentru medicii prescriptori
- Ghid pentru persoanele cu risc
- Lista de verificare pentru medicii prescriptori
- Card de reamintire al persoanelor cu risc

Mesajele cheie ale măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru APRETUDE cu privire la profilaxia ante-expunere (PrEP), sunt prezentate mai jos.

**Ghidul pentru medicii prescriptori trebuie să conțină următoarele elemente:**

- Detalii despre utilizarea APRETUDE pentru profilaxia ante-expunere, ca parte a unei strategii globale de prevenire a infecției cu HIV-1, inclusiv utilizarea altor măsuri de prevenire a HIV-1 (cum ar fi, de exemplu, cunoașterea statusului HIV-1, testarea periodică pentru alte infecții transmise pe cale sexuală, utilizarea prezervativului).
- Aducerea aminte că APRETUDE trebuie utilizat numai la persoanele confirmate a fi HIV negative pentru a reduce riscul de a dobândi HIV-1.
- Persoanele trebuie reconfirmate ca fiind HIV negative la fiecare vizită de injectare în timp ce iau APRETUDE pentru profilaxia ante-expunere.
- Dacă sunt prezente simptome clinice în concordanță cu infecția virală acută și sunt suspectate expuneri recente (< 1 lună) la HIV-1, statusul HIV-1 trebuie reconfirmat.
- Detalii despre riscul potențial de a dezvolta rezistență la APRETUDE, dacă o persoană dobândește HIV-1 fie înainte, fie în timpul tratamentului cu APRETUDE, fie după întreruperea administrării APRETUDE.
- Importanța începerii terapiei antiretrovirale (TAR) în cazurile de dobândire a HIV-1 la persoanele care sunt suspectate sau confirmate cu un diagnostic de HIV-1.
- APRETUDE nu constituie un regim de tratament complet TAR pentru tratamentul HIV 1 și au apărut mutații de rezistență la HIV la persoanele cu infecție HIV 1 nedetectată care luau doar APRETUDE.
- Luarea în considerare a formelor alternative de PrEP fără acțiune de lungă durată după întreruperea administrării APRETUDE pentru acele persoane care rămân expuse riscului de dobândire a HIV, care trebuie inițiate în termen de 2 luni de la ultima injecție cu APRETUDE.
- Importanța consilierii periodice a persoanelor cu risc pentru a respecta strict schema de administrare APRETUDE /programările recomandate pentru a reduce riscul de dobândire a HIV-1 și dezvoltarea potențială a rezistenței.

**Lista de verificare pentru medicii prescriptori va oferi aduceri aminte referitoare la evaluări și consiliere la vizita inițială și de urmărire, inclusiv:**

- Test pentru reconfirmarea statusului HIV-1 negativ la fiecare vizită de injectare pentru a

minimiza riscul de a dezvolta rezistență la APRETUDE.

- Pentru reconfirmarea statusului HIV-1, dacă sunt prezente simptome clinice în concordanță cu infecția virală acută și sunt suspectate expuneri recente (< 1 lună) la HIV-1.
- Pentru a începe terapia antiretrovirală (TAR) în cazurile de dobândire a HIV-1 la persoane care sunt suspectate sau confirmate cu un diagnostic de HIV-1.
- Să discute și să reitereze importanța complianței la schema de administrare a APRETUDE/programările recomandate pentru a reduce riscul de dobândire a HIV-1 și dezvoltarea potențială a rezistenței.
- Pentru a rezuma și a reafirma că APRETUDE pentru profilaxia ante-expunere face parte dintr-o strategie globală de prevenire a infecției cu HIV-1, incluzând utilizarea altor măsuri de prevenire a HIV-1 (cum ar fi, de exemplu, cunoașterea statusului HIV-1, testarea periodică pentru alte infecții transmise pe cale sexuală, utilizarea prezervativului).
- Să ia în considerare forme alternative de PrEP fără acțiune prelungită după întreruperea APRETUDE injectabil pentru acele persoane care rămân expuse riscului de dobândire a HIV, care trebuie inițiate în termen de 2 luni de la ultima injecție cu APRETUDE.

### **Ghidul pentru persoanele cu risc trebuie să conțină următoarele elemente:**

Informații importante pe care persoanele cu risc trebuie să le cunoască înainte, în timp ce iau și după întreruperea APRETUDE, care includ:

- Cerințele prin care profilaxia ante-expunere cu APRETUDE face parte dintr-o strategie globală de prevenire a infecției cu HIV-1, inclusiv utilizarea altor măsuri de prevenire a HIV-1 (cum ar fi, de exemplu, cunoașterea statusului HIV-1, testarea periodică pentru alte infecții transmise pe cale sexuală, utilizarea prezervativului).
- Aducerea aminte referitoare la faptul că APRETUDE trebuie utilizat numai pentru a reduce riscul de a dobândi HIV-1 la persoanele confirmate a fi HIV negative.
- Persoanele trebuie reconfirmate ca fiind HIV negative la fiecare vizită de injecție în timp ce iau APRETUDE pentru profilaxia ante-expunere.
- Importanța informării medicului dacă sunt suspectate expuneri recente (< 1 lună) la HIV-1.
- APRETUDE în monoterapie nu constituie o schemă terapeutică completă pentru tratamentul infecției HIV-1.
- Asigurarea privind respectarea strictă a schemei de administrare/programare pentru a reduce riscul de dobândire a HIV 1 și dezvoltarea potențială a rezistenței.
- Luarea în considerare a formelor alternative de PrEP fără acțiune prelungită după întreruperea administrării APRETUDE, dacă persoanele rămân expuse riscului de dobândire a HIV.

### **Cardul de reamintire al persoanelor cu risc trebuie să conțină următoarele elemente:**

- Data următoarei vizite a persoanelor pentru injecția APRETUDE.
- Aducerea aminte privind importanța respectării stricte a schemei de administrare/programare pentru a reduce riscul de dobândire a HIV 1 și dezvoltarea potențială a rezistenței.
- Aducerea aminte privind faptul că profilaxia ante-expunere cu APRETUDE, face parte dintr-o strategie globală de prevenire a infecției cu HIV-1, inclusiv utilizarea altor măsuri de prevenire a HIV-1 (cum ar fi, de exemplu, cunoașterea statusului HIV-1, testarea periodică pentru alte infecții transmise pe cale sexuală, utilizarea prezervativului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CARTON – DOZĂ INJECTABILĂ DE 600 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apretude 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
cabotegravir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține cabotegravir 600 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea, conține: manitol, polisorbitat 20, macrogol și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Conține: 1 flacon

Conține: 25 flacoane

3 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Deschideți aici

Pentru administrare intramusculară

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI - DOZĂ INJECTABILĂ DE 600 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apretude 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
cabotegravir  
IM

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

3 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CARTON – COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apretude 30 mg comprimate filmate  
cabotegravir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține cabotegravir 30 mg (sub formă de sodiu).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat (vezi prospectul pentru informații suplimentare)

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1760/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

apretude

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETA FLACONULUI - COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apretude 30 mg comprimate filmate  
cabotegravir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține cabotegravir 30 mg (sub formă de sodiu).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1760/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Apretude 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită cabotegravir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Apretude și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să de a vi se administra Apretude
3. Cum se administrează Apretude
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Apretude
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Apretude și pentru ce se utilizează**

Apretude conține substanța activă cabotegravir. Cabotegravir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale denumite inhibitori de integrază (IIN).

Apretude este utilizat pentru a ajuta la prevenirea infecției cu HIV-1 la adulții și adolescenții care cântăresc cel puțin 35 kg, care prezintă un risc crescut de infecție. Aceasta se numește **profilaxie ante-expunere: PrEP** (vezi pct. 2).

Trebuie utilizat în combinație cu practici sexuale mai sigure, cum ar fi folosirea prezervativelor.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să de a vi se administra Apretude**

##### **Nu utilizați Apretude**

- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la cabotegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- Dacă sunteți **HIV pozitiv** sau nu știți dacă sunteți HIV pozitiv. Apretude poate ajuta doar la reducerea riscului de a contracta HIV înainte de a fi infectat. **Trebuie să vă testați** pentru a vă asigura că sunteți HIV negativ înainte de a lua Apretude.
- dacă **luați oricare dintre următoarele medicamente:**
  - *carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital* (medicamente pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor epileptice).
  - *rifampicină sau rifapentină* (medicamente pentru tratarea unor infecții bacteriene, cum ar fi tuberculoza).

Aceste medicamente reduc eficacitatea Apretude prin scăderea cantității de Apretude din sânge.

➔ În cazul în care credeți că acestea se aplică la dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, **adresați-vă medicului dumneavoastră.**

## Atenționări și precauții

Doar administrarea Apretude poate să nu prevină infecția cu HIV.

Infecția cu HIV se răspândește prin contact sexual cu cineva care este HIV pozitiv sau prin transfer de sânge infectat. Deși Apretude scade riscul de a fi infectat, puteți totuși să vă infectați cu HIV atunci când luați acest medicament.

Alte măsuri trebuie luate pentru a reduce și mai mult riscul de infectare cu HIV:

- **Făceți testul** pentru alte infecții cu transmitere sexuală atunci când vă spune medicul. Aceste infecții fac mai ușor ca HIV să vă infecteze.
- **Folosiți prezervativul** atunci când faceți sex oral sau cu penetrare.
- Nu folosiți în comun și nu reutilizați acele sau alte echipamente de injectare sau utilizate în consumul de droguri.
- Nu folosiți în comun obiecte personale care ar putea avea sânge sau fluide corporale pe ele (cum ar fi lamele de ras sau perișoarele de dinți).

Discutați cu medicul dumneavoastră despre măsurile de precauție suplimentare necesare pentru a reduce și mai mult riscul de infectare cu HIV.

Reduceți riscul de infectare cu HIV:

Există riscul de rezistență la acest medicament dacă vă infectați cu HIV. Aceasta înseamnă că medicamentul nu va preveni infecția cu HIV. Pentru a reduce la minimum acest risc și pentru a preveni infectarea cu HIV, este important ca dumneavoastră să:

- **participați la întâlnirile planificate** pentru a vă primi injecția Apretude. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă gândiți să opriți injecțiile, deoarece acest lucru vă poate crește riscul de a dobândi o infecție cu HIV. Dacă întrerupeți sau întârziati să primiți injecția cu Apretude, va trebui să luați alte medicamente sau măsuri de precauție pentru a reduce riscul de infectare cu HIV și, eventual, de a dezvolta rezistență virală.
- **făceți testul pentru HIV** când vă spune medicul. Trebuie să fiți testat în mod regulat pentru a vă asigura că rămâneți HIV-1 negativ în timp ce luați Apretude.
- **spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă credeți că ați fost infectat cu HIV (s-ar putea să faceți o boală asemănătoare gripei). Ar putea dori să facă mai multe teste pentru a se asigura că sunteți încă HIV negativ.

## **Apretude injectabil este un medicament cu durată lungă de acțiune**

Dacă opriți injecțiile cu Apretude, cabotegravir va rămâne în sistemul dumneavoastră până la un an sau mai mult după ultima injecție, **dar acest lucru nu va fi suficient pentru a vă proteja de infectare.**

Este important să participați la întâlnirile planificate pentru a primi injecția Apretude. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă gândiți să opriți PrEP.

Odată ce opriți injecțiile cu Apretude, poate fi necesar să luați alte medicamente pentru a reduce riscul de infectare cu HIV sau să utilizați alte măsuri de precauție pentru sexul sigur.

## Probleme cu ficatul

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul. Este posibil să fie nevoie să fiți monitorizat mai îndeaproape. (*Vezi și „Reacții adverse mai puțin frecvente” la pct. 4).*

## Adolescenți

Medicul dumneavoastră va discuta despre sănătatea dumneavoastră mintală cu dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Apretude. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme de sănătate mintală. Poate fi necesar să fiți monitorizat mai îndeaproape (*vezi și pct. 4).*

### Reacție alergică

Apretude conține cabotegravir, care este un inhibitor al integrazei. Inhibitorii integrazei, inclusiv cabotegravir, pot provoca o reacție alergică gravă cunoscută sub numele de *reacție de hipersensibilitate*. Trebuie să știți despre semnele și simptomele importante pe care să le urmăriți în timp ce vi se administrează Apretude.

➔ **Citiți informațiile** din „Reacții adverse posibile” de la pct. 4 al acestui prospect.

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu o greutate mai mică de 35 kg, deoarece nu a fost studiat la aceste persoane.

### **Apretude împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv alte medicamente pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Apretude sau pot crește probabilitatea de a avea reacții adverse. Apretude poate afecta, de asemenea, modul în care acționează alte medicamente.

**Apretude nu trebuie administrat** împreună cu alte medicamente care pot afecta cât de bine funcționează medicamentul (vezi „Nu utilizați Apretude” la pct. 2). Acestea includ:

- *carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital* (medicamente pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor epileptice).
- *rifampicină sau rifapentină* (medicamente pentru tratarea unor infecții bacteriene, cum ar fi tuberculoza).

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați:

- **rifabutină** (pentru a trata unele infecții bacteriene, cum ar fi tuberculoza). Este posibil să fie nevoie să primiți mai des injecții cu Apretude.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați acest medicament. Medicul dumneavoastră poate decide că aveți nevoie de controale suplimentare.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### Sarcina

Apretude nu este recomandat în timpul sarcinii. Efectul Apretude asupra sarcinii este necunoscut. Discutați cu medicul dumneavoastră: dacă ați putea rămâne gravidă, dacă intenționați să aveți un copil sau dacă rămâneți gravidă. Nu încetați să vă prezentați la programări pentru a vi se administra Apretude fără a vă consulta medicul. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiul pentru dumneavoastră și riscul pentru copilul dumneavoastră de a începe/continua Apretude.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ingredientele din compoziția Apretude pot trece în laptele matern. Cu toate acestea, cabotegravir poate trece în laptele matern timp de până la 12 luni după ultima injecție cu Apretude. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile și riscurile alăptării pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Apretude vă poate cauza stări de amețală sau poate avea alte reacții adverse care să vă diminueze atenția.

➔ **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

### 3. Cum se administrează Apretude

Acest medicament se administrează sub formă de injecție de 600 mg. O asistentă medicală sau un medic vă va administra Apretude printr-o injecție în mușchiul unei fese.

**Trebuie să aveți un test HIV negativ** înainte de a vi se administra Apretude.

Vi se vor administra prima și a doua doză de Apretude la o lună distanță. După a doua doză, vi se va administra Apretude ca o singură injecție o dată la 2 luni.

Înainte de a începe tratamentul cu injecții Apretude, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide să luați mai întâi comprimate de cabotegravir (numită perioadă de *tratament preliminar oral*). Perioada de tratament preliminar pe cale orală vă permite dumneavoastră și medicului dumneavoastră să evaluați dacă este adecvat să continuați cu injecțiile.

Dacă decideți să începeți tratamentul cu comprimate:

- Trebuie să luați un comprimat de Apretude de 30 mg o dată pe zi, timp de aproximativ o lună.
- Trebuie să vă faceți prima injecție în aceeași zi cu ultimul comprimat sau nu mai târziu de 3 zile după acesta.
- Veți primi apoi o injecție la fiecare 2 luni

#### Programul injecțiilor în cazul regimului de administrare la interval de 2 luni

Când	Care medicament
Prima și a doua injecție, la interval de o lună una de cealaltă	Apretude 600 mg
Începând cu a treia injecție, la fiecare două luni	Apretude 600 mg

#### Dacă vi se administrează mai mult Apretude injectabil decât trebuie

Un medic sau o asistentă medicală vă va administra acest medicament, așa că este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Dacă sunteți îngrijorat, spuneți medicului sau asistentei medicale și veți fi tratat după cum este necesar.

#### Dacă omiteți administrarea unei injecții cu Apretude

**Contactați imediat medicul dumneavoastră** pentru a face o nouă programare.

Este important să vă păstrați programările regulate planificate pentru a vă primi injecția și pentru a reduce riscul de infectare cu HIV (vezi pct. 2). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă gândiți să opriți Apretude.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că nu vă veți putea primi injecția cu Apretude la ora obișnuită. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda în schimb să luați comprimate de cabotegravir, până când veți putea primi din nou o injecție Apretude.

#### Nu întrerupeți tratamentul cu Apretude injectabil fără recomandarea medicului dumneavoastră

Trebuie să continuați tratamentul cu Apretude injectabil atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. Dacă îl întrerupeți și aveți în continuare riscul de a contracta HIV, medicul dumneavoastră trebuie să înceapă să vă trateze cu un alt medicament pentru PrEP în decurs de 2 luni de la ultima injecție cu Apretude.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Reacții alergice

Apretude conține cabotegravir, care este un inhibitor de integrază. Inhibitorii de integrază, inclusiv cabotegravir pot cauza o reacție alergică gravă denumită reacție de hipersensibilitate.

Dacă prezentați următoarele simptome:

- erupție trecătoare pe piele
- temperatură mare (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feței sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăți la respirație
- dureri musculare sau articulare.

➔ **Mergeți imediat la medic.** Medicul dumneavoastră poate decide să vă efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Apretude.

##### Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- diaree
- reacții la locul injectării:
  - foarte frecvente: durere și disconfort, o masă întărită (indurație), sau umflătură (nodul)
  - frecvente: roșeață (eritem), mâncărime (prurit), umflătură, căldură, amorțeală (anestezie) sau vânătăi, (care poate include decolorarea sau o acumulare de sânge sub piele)
  - mai puțin frecvente: colecție de puroi (abces)
- senzație de căldură (pirexie)
- modificări ale funcției ficatului (transaminaze crescute), așa cum se măsoară în analizele de sânge

##### Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane)

- depresie
- anxietate
- vise anormale
- dificultate de a dormi (insomnie)
- amețeli
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- durere de stomac (durere abdominală)
- eliminare de gaze intestinale (flatulență)
- erupție tranzitorie pe piele
- dureri musculare (mialgie)
- lipsa energiei (oboseală)
- stare generală de rău (indispoziție)

##### Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- tentativă de sinucidere
- gânduri de sinucidere (în special la pacienți care au avut anterior depresie sau probleme de sănătate mintală)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- mâncărime (urticarie)

- umflare (angioedem), uneori a feței sau a gurii, care provoacă dificultăți la respirație
- senzație de somn (somniază)
- creștere în greutate.
- senzație de amețală, în timpul sau după o injecție (reacții vasovagale). Acest lucru poate duce la leșin.
- afectarea ficatului (hepatotoxicitate). Semnele pot include îngălbenirea pielii și a albului ochilor, pierderea poftei de mâncare, mâncărime, sensibilitate la nivelul stomacului, scaune deschise la culoare sau urină neobișnuit de închisă la culoare.
- creșterea bilirubinei din sânge, un produs de degradare a globulelor roșii, măsurată în analizele de sânge.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V\*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Apretude**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicul sau asistenta medicală sunt responsabili pentru păstrarea corectă a acestui medicament.

A nu se congela.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Apretude**

Substanța activă este cabotegravir.

Fiecare flacon de 3 ml conține cabotegravir 600 mg.

Celelalte componente sunt:

Manitol (E421)

Polisorbat 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Apă pentru preparate injectabile

#### **Cum arată Apretude și conținutul ambalajului**

Cabotegravir este o suspensie de culoare albă până la roz pal, care se prezintă sub forma unui flacon din sticlă brună cu dop de cauciuc și sigiliu din aluminiu cu un capac de plastic.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Olanda

#### **Fabricantul**

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

Torrile

PR

43056  
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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  
viiv.med.info@viivhealthcare.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@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

**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  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:



# Apretude

**600 mg**

suspensie injectabilă cu  
eliberare prelungită

## Cabotegravir

Pentru administrare intramusculară

### Instrucțiuni de utilizare

**3 ml**



#### Prezentare generală

La fiecare vizită, o injecție este necesară; cabotegravir 3 ml (600mg).

Cabotegravir este o suspensie care nu necesită diluare suplimentară sau reconstituire.

Cabotegravir este doar pentru administrare intramusculară. Aceasta trebuie administrată în zone ale mușchiului gluteal.

**Notă:** Se recomandă administrarea în zona ventrogluteală.



#### Informații privind păstrarea

• Condițiile de păstrare sunt detaliate pe ambalaj.

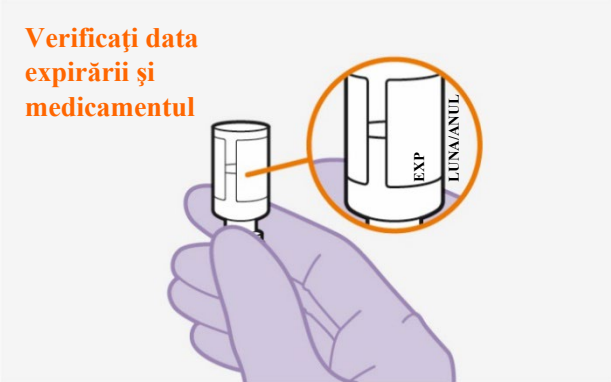
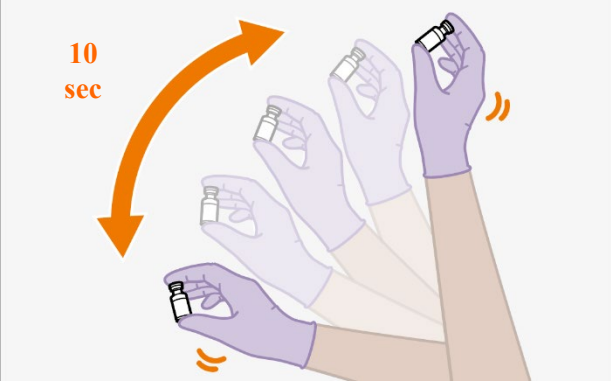
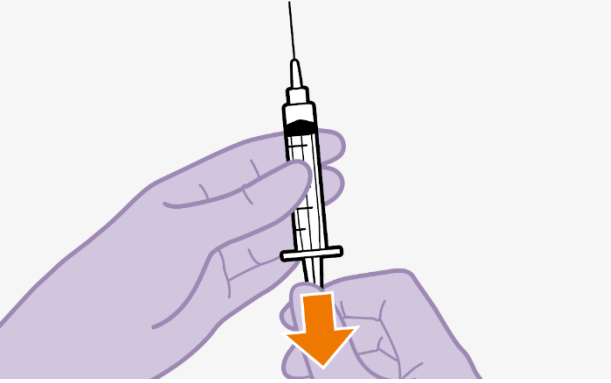
**A nu se congela.**

#### Pentru a pregăti injecția

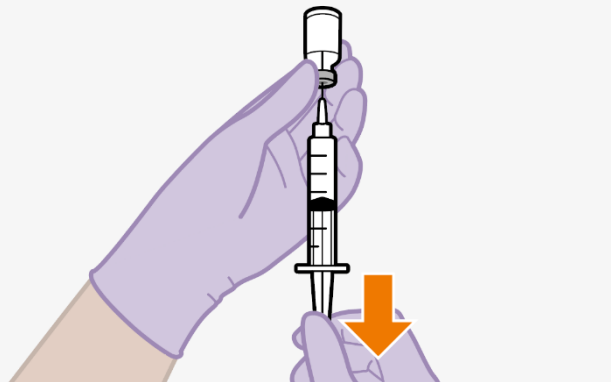
- 1 seringă Luer-Lock (5 ml)
- 1 ac de aspirație sau dispozitiv de aspirație Luer-Lock (pentru a extrage suspensia)

#### Pentru a administra injecția

• 1 ac suplimentar Luer-Lock (utilizați ac de siguranță dacă este disponibil) de calibrul 23, 3,8 cm  
Aveți în vedere constituția persoanei și utilizați judecata clinică în selectarea unui ac de lungime adecvată.

<b>De asemenea, veți avea nevoie de</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mănuși nesterile</li> <li>• 2 tampoane cu alcool</li> <li>• 1 tampon de tifon</li> <li>• Un recipient adecvat pentru obiecte ascuțite</li> </ul>	
<b>Pregătire</b>	
<b>1. Examinați flaconul</b>	
<p><b>Verificați data expirării și medicamentul</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificați data expirării</li> </ul> <p><b>Nu</b> utilizați dacă data de expirare este depășită</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinați flaconul. Dacă observați prezența unor particule străine, nu utilizați medicamentul.</li> </ul> <p><b>Notă:</b> Sticla flaconului de cabotegravir are o tentă brună.</p>
<b>2. Agitați puternic</b>	
<p><b>10 sec</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Țineți flaconul bine și agitați-l puternic timp de 10 secunde, conform ilustrației.</li> <li>• Întoarceți flaconul invers și verificați resuspensia. Trebuie să arate uniform. Dacă suspensia nu este uniformă, agitați flaconul din nou.</li> <li>• Este normal să vedeți mici bule de aer.</li> <li>• Scoateți capacul de pe flacon.</li> <li>• Ștergeți dopul de cauciuc cu un tampon îmbibat în alcool.</li> </ul> <p><b>Nu</b> lăsați nimic să intre în contact cu dopul de cauciuc după ce l-ați șters.</p>
<b>3. Pregătiți seringă și acul</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuați să pregătiți injecția în conformitate cu ghidurile locale.</li> <li>• Exemplu: atașați acul de aspirație la seringă</li> <li>• Se recomandă să injectați 1 ml de aer în flacon pentru a permite extragerea volumului necesar.</li> </ul>

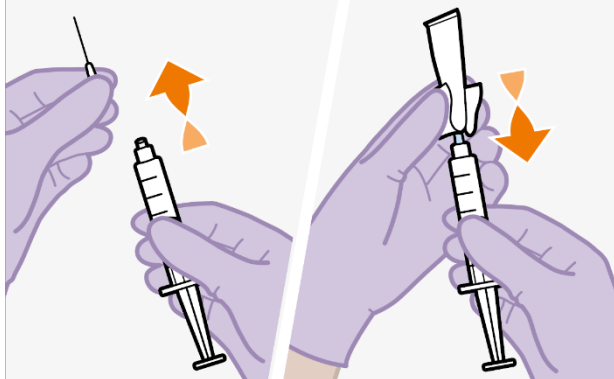
#### 4. Extrageți ușor doza



- Întoarceți invers seringă cu flaconul și extrageți lent din seringă cât mai mult lichid posibil. Este posibil să extrageți mai mult lichid decât cantitatea necesară pentru doză.

**Notă:** Verificați ca suspensia să aibă un aspect omogen, de culoare albă până la roz pal.

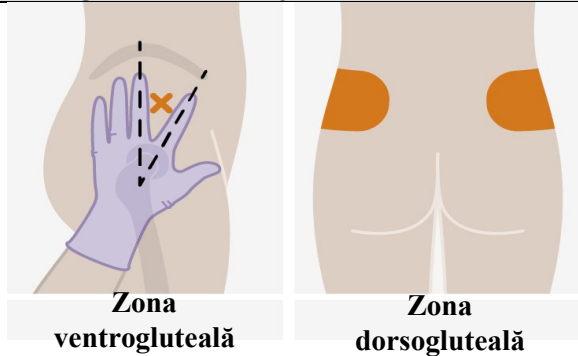
#### 5. Atașați acul de injecție



- Dezlipiți partea de ambalaj a acului pentru a descoperi baza acului.
- Ținând seringă îndreptată în sus, răsuciți ferm seringă pentru a se fixa pe ac.
- Atașați acul de injecție.
- Îndepărtați ambalajul acului de pe ac.

### Injecția

#### 6. Pregătiți locul de injecție



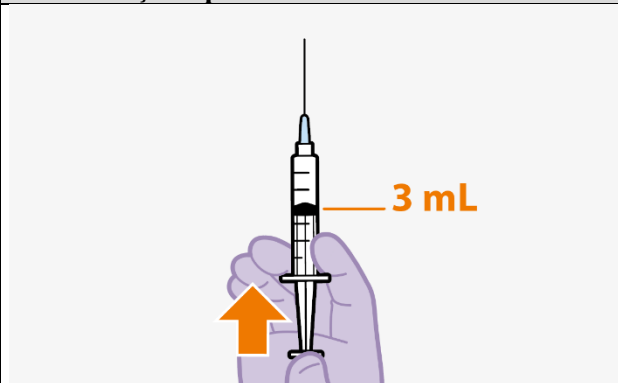
Injecțiile trebuie administrate în zone ale mușchiului gluteal. Alegeți una din următoarele zone pentru injecție:

- Ventrogluteală (recomandată)
- Dorsogluteală (cadrantul superior extern)

**Notă:** Doar pentru administrare intramusculară în mușchiul gluteal.

**A nu se injecta intravenos.**

### 7. Eliminați surplusul de lichid



- Scoateți capacul acului de injecție.
- Țineți seringă cu acul îndreptat în sus. Apăsați pistonul până la doza de 3 ml pentru a elimina surplusul de lichid și eventualele bule de aer.

**Notă:** Curățați locul de injecție cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce înainte de a continua.

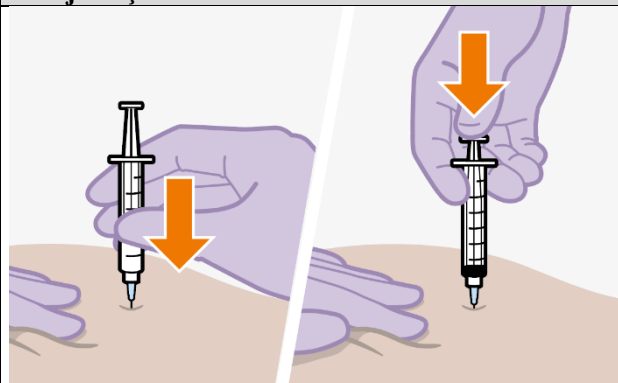
### 8. Întindeți pielea



Utilizați tehnica de injecție în Z pentru a reduce la minimum scurgerile de medicament de la locul injecției.

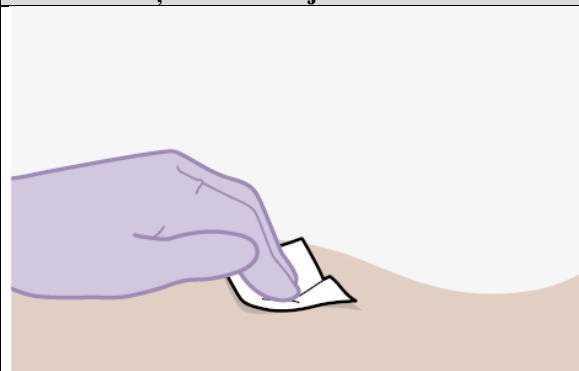
- Trageți ferm de pielea care acoperă locul de injecție, deplasând-o cam 2,5 cm.
- Țineți-o în această poziție pentru injecție.

### 9. Injecția doza



- Introduceți acul până la capăt sau suficient de adânc încât să ajungă la mușchi.
- Menținând în continuare pielea întinsă – apăsați lent pistonul până la capăt.
- Asigurați-vă că seringă este goală.
- Retrageți acul și dați imediat drumul pielii întinse.

### 10. Verificați locul de injecție



- Aplicați presiune pe locul injecției, folosind o bucată de tifon.
- Dacă se produce sângerare, se poate folosi un mic bandaj.
- Aruncați acele, seringă și flaconul folosite în conformitate cu legile locale privind sănătatea și siguranța.

**Nu** masați zona.

## Întrebări și răspunsuri

### **1. Dacă ambalajul a fost păstrat la frigider, este sigur să încălzesc flaconul la temperatura camerei mai repede?**

Trebuie să așteptați cel puțin 15 minute înainte de a fi gata să faceți injecția pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei. Cel mai bine este să lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei în mod natural. Cu toate acestea, puteți folosi căldura mâinilor pentru a accelera timpul de încălzire, dar asigurați-vă că flaconul nu depășește temperatura de 30°C. Nu utilizați alte metode de încălzire.

### **2. Cât timp poate fi lăsat medicamentul în seringă?**

Cel mai bine este să injectați medicamentul (la temperatura camerei) cât mai curând posibil după extragerea acestuia. Cu toate acestea, medicamentul poate rămâne în seringă până la 2 ore înainte de injectare. Dacă medicamentul rămâne în seringă mai mult de 2 ore, seringă umplută și acul trebuie aruncate.

### **3. De ce trebuie să injectez aer în flacon?**

Injectarea a 1ml de aer în flacon face mai ușoară extragerea dozei în seringă. În lipsa aerului, este posibil ca o parte din lichid să curgă neintenționat înapoi în flacon, lăsând mai puțin medicament decât s-a prevăzut în seringă.

### **4. De ce este recomandată administrarea ventrogluteală?**

Strategia de administrare ventrogluteală, în mușchiul gluteal median, este recomandată deoarece zona respectivă este situată la distanță de nervii și vasele de sânge majori/majore. Este acceptată și strategia de administrare în mușchiul dorsogluteal, dacă aceasta este preferată de profesionistul din domeniul sănătății. Injecția nu trebuie administrată în nicio altă zonă.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Apretude 30 mg comprimate filmate cabotegravir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Apretude și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Apretude
3. Cum să luați Apretude
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Apretude
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Apretude și pentru ce se utilizează

Apretude conține substanța activă cabotegravir. Cabotegravir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale denumite inhibitori de integrază (IIN).

Apretude este utilizat pentru a ajuta la prevenirea infecției cu HIV-1 la adulții și adolescenții care cântăresc cel puțin 35 kg, care prezintă un risc crescut de infecție. Aceasta se numește **profilaxie ante-expunere: PrEP** (vezi pct. 2).

Trebuie utilizat în combinație cu practici sexuale mai sigure, cum ar fi folosirea prezervativelor.

Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să luați comprimate de Apretude înainte de a vi se administra o injecție cu Apretude pentru prima dată (numită perioadă de *tratament preliminar pe cale orală*, vezi pct. 3).

Dacă vi se administrează injecții cu Apretude, dar nu puteți primi injecția, medicul dumneavoastră vă poate recomanda, de asemenea, să luați comprimate de Apretude, până când puteți primi din nou injecția (vezi pct. 3).

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Apretude

##### Nu luați Apretude

- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la cabotegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

- Dacă sunteți **HIV pozitiv** sau nu știți dacă sunteți HIV pozitiv. Apretude poate ajuta doar la reducerea riscului de a contracta HIV înainte de a fi infectat. **Trebuie să vă testați** pentru a vă asigura că sunteți HIV negativ înainte de a lua Apretude.
- dacă **luați oricare dintre următoarele medicamente**:
  - *carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital* (medicamente pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor epileptice).
  - *rifampicină sau rifapentină* (medicamente pentru tratarea unor infecții bacteriene, cum ar fi tuberculoza).

Aceste medicamente reduc eficacitatea Apretude prin scăderea cantității de Apretude din sânge.

➔ În cazul în care credeți că acestea se aplică la dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, **adresați-vă medicului dumneavoastră.**

## Atenționări și precauții

Doar administrarea Apretude poate să nu prevină infecția cu HIV.

Infecția cu HIV se răspândește prin contact sexual cu cineva care este HIV pozitiv sau prin transfer de sânge infectat. Deși Apretude scade riscul de a fi infectat, puteți totuși să vă infectați cu HIV atunci când luați acest medicament.

Alte măsuri trebuie luate pentru a reduce și mai mult riscul de infectare cu HIV:

- **Făceți testul** pentru alte infecții cu transmitere sexuală atunci când vă spune medicul. Aceste infecții fac mai ușor ca HIV să vă infecteze.
- **Folosiți prezervativul** atunci când faceți sex oral sau cu penetrare.
- Nu folosiți în comun și nu reutilizați acele sau alte echipamente de injectare sau utilizate în consumul de droguri.
- Nu folosiți în comun obiecte personale care ar putea avea sânge sau fluide corporale pe ele (cum ar fi lamele de ras sau periutele de dinți).

Discutați cu medicul dumneavoastră despre măsurile de precauție suplimentare necesare pentru a reduce și mai mult riscul de infectare cu HIV.

Reduceți riscul de infectare cu HIV:

Există riscul de rezistență la acest medicament dacă vă infectați cu HIV. Aceasta înseamnă că medicamentul nu va preveni infecția cu HIV. Pentru a reduce la minimum acest risc și pentru a preveni infectarea cu HIV, este important ca dumneavoastră să:

- **luați Apretude comprimate în fiecare zi** pentru a vă reduce riscul, nu doar atunci când credeți că ați fost expus riscului de infecție cu HIV. Nu omiteți nicio doză de Apretude și nu încetați să o luați. Dozele omise vă pot crește riscul de infectare cu HIV.
- **faceți testul pentru HIV** când vă spune medicul. Trebuie să fiți testat în mod regulat pentru a vă asigura că rămâneți HIV-1 negativ în timp ce luați Apretude.
- **spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă credeți că ați fost infectat cu HIV (s-ar putea să faceți o boală asemănătoare gripei). Ar putea dori să facă mai multe teste pentru a se asigura că sunteți încă HIV negativ.

## Probleme cu ficatul

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul. Este posibil să fie nevoie să fiți monitorizat mai îndeaproape. (*Vezi și „Reacții adverse mai puțin frecvente” la pct. 4).*

## Adolescenți

Medicul dumneavoastră va discuta despre sănătatea dumneavoastră mintală cu dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Apretude. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme de sănătate mintală. Poate fi necesar să fiți monitorizat mai îndeaproape (*vezi și pct. 4).*

## Reacție alergică

Apretude conține cabotegravir, care este un inhibitor al integrazei. Inhibitorii integrazei, inclusiv cabotegravir, pot provoca o reacție alergică gravă cunoscută sub numele de *reacție de*

*hipersensibilitate*. Trebuie să știți despre semnele și simptomele importante pe care să le urmăriți în timp ce vi se administrează Apretude.

➔ **Citiți informațiile** din „Reacții adverse posibile” de la pct. 4 al acestui prospect.

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani sau cu o greutate mai mică de 35 kg, deoarece nu a fost studiat la acești indivizi.

### **Apretude împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv alte medicamente pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Apretude sau pot crește probabilitatea de a avea reacții adverse. Apretude poate afecta, de asemenea, modul în care acționează alte medicamente.

**Apretude nu trebuie administrat** împreună cu alte medicamente care pot afecta cât de bine funcționează medicamentul (vezi „Nu utilizați Apretude” la pct. 2). Acestea includ:

- carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital (medicamente pentru tratarea epilepsiei și prevenirea crizelor epileptice).
- rifampicină sau rifapentină (medicamente pentru tratarea unor infecții bacteriene, cum ar fi tuberculoza).

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați:

- **antiacide** (medicamente pentru tratarea indigestiei și arsurilor la stomac). Antiacidele pot împiedica absorbția în organismul dumneavoastră a medicamentului din comprimatele de Apretude. **Nu luați aceste medicamente** în interval de 2 ore înainte de a lua Apretude sau timp de cel puțin 4 ore după ce l-ați luat.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați acest medicament. Medicul dumneavoastră poate decide că aveți nevoie de controale suplimentare.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Sarcina**

Apretude nu este recomandat în timpul sarcinii. Efectul Apretude asupra sarcinii este necunoscut. Discutați cu medicul dumneavoastră: dacă ați putea rămâne gravidă, dacă intenționați să aveți un copil sau dacă rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiul pentru dumneavoastră și riscul pentru copilul dumneavoastră de a începe/continua Apretude.

#### **Alăptarea**

**Nu se cunoaște** dacă ingredientele din compoziția Apretude pot trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile și riscurile alăptării pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Apretude vă poate cauza stări de amețeală sau poate avea alte reacții adverse care să vă diminueze atenția.

➔ **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

### **Apretude conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.



### **Apretude conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să luați Apretude**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Trebuie să aveți un test HIV negativ** înainte de a vi se administra Apretude.

Atunci când începeți tratamentul cu injecții Apretude, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide să începeți mai întâi tratamentul cu comprimate de cabotegravir pentru o perioadă de tratament preliminar pe cale orală. Acest lucru permite medicului dumneavoastră să evalueze dacă este adecvat să continuați cu injecțiile.

Dacă veți decide să începeți tratamentul cu comprimate pentru tratamentul preliminar pe cale orală:

- Trebuie să luați un comprimat de Apretude de 30 mg o dată pe zi, timp de aproximativ o lună.
- **După o lună de administrare a comprimatelor**, trebuie să primiți prima injecție în aceeași zi cu ultimul comprimat sau nu mai târziu de 3 zile după acesta
- Veți primi apoi o injecție la fiecare 2 luni

#### **Programul de administrare pentru tratamentul preliminar pe cale orală**

<b>Când</b>	<b>Care medicament</b>
Luna 1	Apretude comprimat 30 mg o dată pe zi
În luna 2 și luna 3	Apretude injecție 600 mg în fiecare lună
Luna 5, în continuare	Apretude injecție 600 mg la fiecare două luni

Dacă nu vă puteți primi injecția cu Apretude, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați în loc Apretude sub formă de comprimate, până vi se poate administra din nou o injecție.

#### **Cum să luați comprimatele**

Comprimatele de Apretude trebuie înghițite cu o cantitate mică de apă. Acestea poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

Nu luați antiacide (medicamente pentru tratarea indigestiei și arsurilor la stomac) în cele 2 ore înainte de a lua un comprimat de Apretude sau timp de cel puțin 4 ore după ce ați luat, deoarece acest lucru poate împiedica absorbția comprimatelor de Apretude în organism și îl poate face mai puțin eficient.

#### **Dacă luați mai mult Apretude decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate de Apretude, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări** și veți fi tratat după cum este necesar. Dacă este posibil, arătați-le flaconul cu comprimate de Apretude.

#### **Dacă uitați să luați Apretude**

Dacă observați că ați uitat cu mai puțin de 12 ore înainte de momentul la care luați de obicei Apretude, luați comprimatul omis cât mai curând posibil. Dacă observați că ați uitat după 12 ore, nu mai luați doza respectivă și administrați următoarea doză în mod obișnuit.

**Nu luați o doză dublă** pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți vărsături la mai puțin de 4 ore de la administrarea Apretude, luați un alt comprimat. Dacă aveți vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea Apretude, nu este necesar să luați un alt comprimat până la momentul programat pentru doza următoare.

#### **Nu întrerupeți tratamentul cu Apretude fără recomandarea medicului dumneavoastră**

Luați Apretude atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul decât dacă vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Reacții alergice**

Apretude conține cabotegravir, care este un inhibitor de integrază. Inhibitorii de integrază, inclusiv cabotegravir pot cauza o reacție alergică gravă denumită reacție de hipersensibilitate.

Dacă prezentați următoarele simptome:

- erupție trecătoare pe piele
- temperatură mare (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feței sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăți la respirație
- dureri musculare sau articulare.

➔ **Mergeți imediat la medic.** Medicul dumneavoastră poate decide să vă efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Apretude.

##### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- durere de cap
- diaree
- senzație de căldură (*pirexie*)
- modificări ale funcției ficatului (transaminaze crescute), așa cum se măsoară în analizele de sânge

##### **Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane)**

- depresie
- anxietate
- vise anormale
- dificultate de a dormi (insomnie)
- amețeli
- senzație de rău (*greață*)
- vărsături
- durere de stomac (durere abdominală)
- eliminare de gaze intestinale (flatulență)
- erupție tranzitorie pe piele
- dureri musculare (mialgie)
- lipsa energiei (*oboseală*)
- stare generală de rău (indispoziție)

##### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- tentativă de sinucidere

- gânduri de sinucidere (în special la pacienți care au avut anterior depresie sau probleme de sănătate mintală)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- mâncărime (urticarie)
- umflare (angioedem), uneori a feței sau a gurii, care provoacă dificultăți la respirație
- senzație de somn (sommolență)
- creștere în greutate.
- senzație de amețelă, în timpul sau după o injecție (reacții vasovagale). Acest lucru poate duce la leșin.
- afectarea ficatului (hepatotoxicitate). Semnele pot include îngălbenirea pielii și a albului ochilor, pierderea poftei de mâncare, mâncărime, sensibilitate la nivelul stomacului, scaune deschise la culoare sau urină neobișnuit de închisă la culoare.
- creșterea bilirubinei din sânge, un produs de degradare a globulelor roșii, măsurată în analizele de sânge.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale**. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Apretude**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Apretude**

Substanța activă este cabotegravir. Fiecare comprimat conține cabotegravir 30 mg.

Celelalte componente sunt:

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat  
 Celuloză microcristalină (E460)  
 Hipromeloză (E464)  
 Amidonglicolat de sodiu  
 Stereiat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)  
 Dioxid de titan (E171)  
 Macrogol (E1521)

### **Cum arată Apretude și conținutul ambalajului**

Apretude comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare albă, inscripționate cu „SV CTV” pe o parte.

Comprimatele filmate sunt furnizate în flacoane cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Fiecare flacon conține 30 comprimate filmate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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@viivhealthcare.com

**Nederland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.