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 conţine 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 şi 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 injecţie trebuie administrată de un profesionist din domeniul sănătăţii.

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 iniţierea tratamentului cu Apretude, trebuie selectate cu atenţie persoanele care sunt de acord cu programul stabilit de administrare şi consiliate cu privire la importanţa respectării vizitelor de administrare programate pentru a reduce riscul de dobândire a infecţiei HIV.

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

pentru a se evalua tolerabilitatea sau pot începe tratamentul direct cu Apretude injecţii (vezi Tabelul 2 şi 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

Injecţiile de iniţiere
Doza iniţială recomandată este de 600 mg într-o singură injecţie 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 injecţie intramusculară în doză de 600 mg. Persoanelor li se poate administra a doua injecţie de iniţiere de 600 mg în interval de până la 7 zile înainte sau după data programată pentru administrare.

Injecţiile de continuare a tratamentului – la interval de 2 luni una de cealaltă
După a doua injecţie de iniţiere, doza injectabilă recomandată pentru continuarea tratamentului la adulţi constă într-o singură injecţie intramusculară în doză de 600 mg, administrată la interval de 2 luni. Persoanelor li se pot administra injecţii în interval de până la 7 zile înainte şi după data programată pentru administrarea dozelor injectabile.

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

		Injecţiile de iniţiere (la interval de o lună una de cealaltă)		**Injecţiile de continuare (la interval de 2 luni una de cealaltă)**
Medicament		**Direct prin injecţie: lunile 1 şi 2** **sau** **După tratamentul preliminar pe cale orală: lunile 2 şi 3**		**La două luni după ultima injecţie de iniţiere şi ulterior la intervale de 2 luni**
Cabotegravir		600 mg		600 mg

Doze omise
Persoanele care nu se prezintă la o vizită programată de administrare a injecţiilor trebuie reevaluate pentru a se verifica dacă reluarea PrEP rămâne o opţiune 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 cu cabotegravir (sau un tratament PrEP alternativ) 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 la cabotegravir administrat pe cale orală.

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

Tabelul 2 Recomandări privind administrarea dozelor injectabile după omiterea unor injecţii sau după cabotegravir pe cale orală (PrEP) pentru a înlocui o injecție

Doze omise	
Intervalul de timp de la ultima injecţie	**Recomandări**
Dacă injecția a 2-a este omisă și timpul de la prima injecție este:	
≤ 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 injecţiilor.
> 2 luni	Se reiniţiază tratamentul persoanei cu doza de iniţiere de 600 mg, urmată de o a doua doză de iniţiere de 600 mg, o lună mai târziu. Apoi se continuă urmând schema de administrare a injecţiei o dată la 2 luni.
Dacă injecţia a 3-a sau injecţia ulterioară este omisă și timpul de la injecția anterioară este:	
≤ 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 injecţiilor.
> 3 luni	Se reiniţiază tratamentul persoanei cu doza de iniţiere de 600 mg, urmată de o a doua doză de iniţiere de 600 mg, o lună mai târziu. Apoi se continuă urmând schema de administrare a injecţiei 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 insuficienţă hepatică uşoară 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 prudenţă în cazul administrării la o persoană cu insuficiență hepatică severă.

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele cu insuficiență renală uşoară (clearance-ul creatininei ≥60 până la <90 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei ≥30 până la <60 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei ≥15 până la <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 supleere a funcţiei renale. Întrucât cabotegravir se leagă de proteinele plasmatice în proporţie mai mare de 99%, nu se aşteaptă ca dializa să modifice nivelurile de expunere la cabotegravir. Cabotegravir trebuie utilizat cu prudenţă în cazul administrării la o persoană care urmează tratament de supleere a funcţiei renale.

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

Mod de administrare

Pentru administrare intramusculară. Injecţiile 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 atenţie 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, seringa umplută și acul trebuie aruncate.

Atunci când administrează injecţia cu Apretude, profesioniştii din domeniul sănătăţii 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 muşchiul 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 şi 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 funcţie 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 fie înainte, fie în timpul tratamentului cu Apretude, fie după întreruperea tratamentului cu Apretude (vezi

Proprietăţile de acţiune 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 antiretrovială (TAR).

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

Importanţa complianţei la tratament

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

Proprietăţile de acţiune 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).

Reacţii adverse cutanate severe (SCAR)

Reacțiile adverse cutanate severe, sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viață sau pot fi letale, au fost raportate foarte rar în asociere cu administrarea de cabotegravir.

La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de cabotegravir trebuie întreruptă imediat și trebuie luată în considerare o formă alternativă (dacă este cazul). Dacă pacientul a dezvoltat o reacție adversă gravă, cum ar fi SJS sau TEN, cu utilizarea cabotegravirului, tratamentul cu cabotegravir nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Reacţii de hipersensibilitate

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate asociate cu administrarea inhibitorilor de integrază, inclusiv cabotegravir. Aceste reacţii sunt caracterizate prin erupţie cutanată tranzitorie, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncţie 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 cavităţii bucale, conjunctivită, edeme faciale, hepatită, eozinofilie sau angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și iniţiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2, Proprietăţile de acţiune pe termen lung ale Apretude injectabil şi 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 Proprietăţile de acţiune 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.

Interacţiuni cu alte medicamente

Se recomandă prudenţă 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-glucoronosil-transferază (UGT) 1A1 şi într-o proporţie mai mică de UGT1A9. Se aşteaptă ca medicamentele care sunt inductori puternici ai UGT1A1 sau UGT1A9 să scadă concentraţiile plasmatice ale cabotegravir, determinând pierderea eficacităţii (vezi pct. 4.3 şi Tabelul 3, de mai jos). La persoanele cu metabolizare lentă pe calea UGT1A1, reflectând un nivel maxim de inhibiţie clinică a UGT1A1, valorile medii ale ASC, C_{max} şi 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 prezenţa inhibitorilor de UGT1A1.

Cabotegravir este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) şi proteina de rezistenţă în cancerul mamar (breast cancer resistance protein, BCRP), însă, datorită gradului înalt de permeabilitate, nu se anticipează modificări ale absorbţiei la administrarea concomitentă cu alţi 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 μm) şi OAT3 (CI_{50}=0,41 μm). Prin urmare se recomandă prudenţă la administrarea împreună cu medicamentele substrat pentru OAT1/3 care au un indice terapeutic îngust (de exemplu, metotrexat).

Pe baza profilului de interacţiuni cu alte medicamente din studiile clinice şi *in vitro*, nu este de aşteptat ca medicamentul cabotegravir să modifice concentraţiile 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 interacţiunile medicamentoase.

Datele referitoare la interacţiunile medicamentoase furnizate în Tabelul 3 sunt preluate din studiile privind cabotegravir cu administrare orală (creşterea este indicată prin "↑", scăderea prin "↓", absenţa modificărilor prin "↔", aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp prin "ASC", concentraţia plasmatică maximă observată prin "C_{max}", iar concentraţia plasmatică la sfârşitul intervalului dintre administrările dozelor prin "Cτ").

Tabelul 3 Interacţiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	**Interacţiuni** Modificarea mediei geometrice (%)	**Recomandări privind administrarea-concomitentă**
Medicamente antivirale împotriva HIV-1		
Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei: Etravirină	Cabotegravir ↔ ASC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirina nu a modificat semnificativ concentraţia plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei de Apretude atunci când se începe administrarea injecţiilor după tratamentul cu etravirină.
Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei: Rilpivirină	Cabotegravir ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% Rilpivirină ↔ ASC ↓1% C_{max} ↓ 4% C_{τ} ↓ 8%	Rilpivirina nu a modificat semnificativ concentraţia plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei de Apretude sau rilpivirină în cazul administrării concomitente.
Anticonvulsivante		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenitoină Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Inductorii metabolici pot scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir. Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antimicobacteriene		
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 şi 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% Cτ ↓ 26%	Atunci când rifabutina este iniţiată 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 iniţiată 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.
Contraceptive orale		
Etinilestradiol (EE) şi Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ ASC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir nu a modificat semnificativ, într-o măsură relevantă clinic, concentraţiile plasmatice ale etinilestradiolului şi levonorgestrelului. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu Apretude.

Copii şi adolescenţi
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 injecţiei de cabotegravir. Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie discutate beneficiile și riscurile iniţierii/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 şobolan şi iepure gestante, însă a generat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere la animale la expuneri mai mari decât doza terapeutică (vezi pct. 5.3). Relevanţa pentru sarcină la om a acestor rezultate nu este cunoscută.

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

Cabotegravir a fost depistat în circulaţia sistemică timp de până la 12 luni sau mai mult după administrarea unei injecţii, 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 aşteptat ca medicamentul cabotegravir să fie secretat în laptele uman, deşi 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 injecţii 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 fertilităţii la bărbaţi sau femei. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte ale cabotegravir asupra fertilităţii 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 şi profilul reacţiilor adverse asociate cu Apretude injectabil.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

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

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

Reacțiile SCAR, SJS și TEN, au fost raportate în asociere cu administrarea de cabotegravir (vezi pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse pentru cabotegravir au fost identificate din studiile clinice de fază III; HPTN 083 şi HPTN 084; şi 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 şi organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000) sau foarte rare (< 1/10 000).

Tabelul 4 Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel [1]

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categoria de frecvenţă	Reacţii adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate *
Tulburări psihice	Frecvente	Vise anormale Insomnie Depresie Anxietate
	Mai puțin frecvente	Tentativă de suicid ; Ideaţie suicidară (în special la pacienții cu antecedente de afecţiuni psihice preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Somnolenţă Reacţii vasovagale (ca răspuns la injecţii)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Greață Durere abdominală [2] Flatulență Vărsături
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	Erupţie cutanată tranzitorie[3]
	Mai puțin frecvente	Urticarie* Angioedem*
	Foarte rare	Sindromul Stevens-Johnson*, necroliza epidermică toxică*
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie[5] Reacţii la locul injectării[4] (durere şi disconfort[6], nodul, indurație)
	Frecvente	Reacţii la locul injectării[4] (edem, echimoze, eritem, căldură, prurit, anestezie) Oboseală Stare generală de rău
	Mai puțin frecvente	Reacţii la locul injectării[4] (hematom, modificări de culoare, abces)
Investigaţii diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor
	Mai puțin frecvente	Creştere ponderală Valori crescute ale bilirubinei sanguine

[1] 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.
[2]Durerea abdominală include următorul grup de termeni preferați MedDRA: durere la nivelul abdomenului superior și durere abdominală.
[3]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.

[4]RLI-urile enumerate în tabel au fost observate la 2 sau mai mulți participanți.
[5]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.
[6] Rareori poate provoca tulburări temporare ale mersului. * 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. Proporția 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. Proporția participanților care au raportat RLI la fiecare vizită și severitatea RLI, în general, au scăzut în timp.

Creştere 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, (HPTN 083-01 și HPTN 084-01), efectuate la 64 adolescenți cu risc, neinfectați cu HIV (cu o greutate ≥ 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 PrEP HIV-1 în studiile HPTN 083 și HPTN 084.

Pe baza datelor din analiza din săptămâna 16 a studiului MOCHA la adolescenții infectați cu HIV (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate ≥ 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 = 29), 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.

4.8 Supradozaj

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

Se cunoaşte faptul că medicamentul cabotegravir se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice; prin urmare, este puţin 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 acţiune

Cabotegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei şi 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 concentraţiei medii de cabotegravir 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 şi de 0,57 nM în celulele MT-4. Cabotegravir 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 şi G ale grupului M, şi 3 din grupul O), valorile CE_{50} variind între 0,02 nM şi 1,06 nM pentru HIV-1. Valorile CE_{50} de cabotegravir împotriva izolatelor clinice de HIV-2 au variat între 0,10 nM şi 0,14 nM.

Activitatea antivirală în asociere cu alte medicamente
Niciunul dintre medicamentele cu activitate anti-HIV inerentă nu a avut efecte antagoniste faţă de activitatea antiretrovirală a cabotegravir (au fost efectuate evaluări *in vitro* în combinaţie cu rilpivirina, lamivudina, tenofovirul şi emtricitabina).

Rezistenţa in vitro
Izolat HIV-1 de tip sălbatic şi activitatea împotriva tulpinilor virale rezistente: Nu au fost observate virusuri care să determine o creştere >10 ori a CE50 de cabotegravir în cursul pasajului de 112 zile a tulpinii HIV-1-IIIB. A fost observată apariţia următoarelor mutaţii ale integrazei (IN) după pasajul HIV-1 de tip sălbatic (cu polimorfism T124A) în prezenţa cabotegravir: Q146L (coeficient de modificare [fold change] între 1,3 şi 4,6), S153Y (coeficient de modificare între 2,8 şi 8,4), şi I162M (coeficient de modificare = 2,8). După cum s-a indicat mai sus, detecţia mutaţiei T124A reflectă selecţia unei variante virale minore preexistente care nu prezintă sensibilitate diferenţială la cabotegravir. Nu au fost selectate substituţii de aminoacizi în regiunea integrazei la pasajul tulpinii HIV-1 de tip sălbatic NL-432 în prezenţa unei concentraţii inhibitorii de 6,4 nM de cabotegravir până în ziua 56.

În rândul tulpinilor cu mutaţii multiple, cel mai mare coeficient de modificare a rezistenţei a fost observat în cazul tulpinilor cu mutaţiile Q148K sau Q148R. Mutaţiile E138K/Q148H s-au corelat cu o scădere de 0,92 ori a sensibilităţii la cabotegravir, dar E138K/Q148R au determinat o scădere de 12 ori a sensibilităţii, iar E138K/Q148K o scădere 81 ori a sensibilităţii faţă de cabotegravir. G140C/Q148R şi G140S/Q148R au conferit o scădere de 22 şi, respectiv 12 ori a sensibilităţii 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 sensibilităţii la cabotegravir. Alte mutaţii 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) şi E92Q/N155H (FC=5,3).

Rezistenţa 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 ≥ 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 rezistenţei 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 rezistenţei 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 integrazei 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 plasmatice nedetectabile de cabotegravir nu a avut mutații ale rezistenţei la INSTI și a fost susceptibil la toate INSTI. Doi participanți cu concentrații plasmatice detectabile de cabotegravir au avut mutații ale rezistenţei la INSTI. Primul participant a avut mutații ale rezistenţei la INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R și E157Q. Fenotipul integrazei nu a putut fi generat. Al doilea participant a avut mutații ale rezistenţei 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 rezistenţei 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 mutaţii ale rezistenţei 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 rezistenţei la INSTI.

În plus față de cele 13 infecții incidente, un alt participant era infectat cu HIV-1 la înscriere și nu avea mutaţii ale rezistenţei la INSTI în acel moment, cu toate acestea, 60 zile mai târziu, au fost detectate mutaţii ale rezistenţei 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 mutaţii majore ale rezistenţei 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 participanții 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 (IÎ 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)

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

[1]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 (IÎ 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)

Subgrup	**Cabotegravir incidență la 100 persoane-ani**	**Cabotegravir persoane-ani**	**TDF/FTC incidență la 100 persoane-ani**	**TDF/FTC persoane-ani**	**RR (IÎ 95%)**
Vârstă					
< 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)
Sex					
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)
Rasa (SUA)					
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)
Regiunea					
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 (IÎ 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)

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

[1]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 (IÎ 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)

Subgrup	**Cabotegravir incidență la 100 persoane-ani**	**Cabotegravir persoane-ani**	**TDF/FTC incidență la 100 persoane-ani**	**TDF/FTC persoane-ani**	**RR (IÎ 95%)**
Vârstă					
< 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)
IMC					
< 30 kg/m^2	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04, 0,38)
≥ 30 kg/m^2	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 Apretude la copii cu vârsta sub 12 ani, în prevenirea infecției cu HIV-1.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica cabotegravir la voluntari sănătoşi şi la subiecţi infectaţi cu HIV-1 este similară. Gradul de variabilitate farmacocinetic a cabotegravir este moderat până la înalt. La subiecţii infectaţi 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 injecţie cu durată lungă de acţiune.

Tabelul 9 Parametrii farmacocinetici după administrarea de cabotegravir pe cale orală o dată pe zi, şi după injecţiile intramusculare de iniţiere şi cele de continuare a tratamentului prin administrare o dată la 2 luni la adulţi

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă)[1]		
		$ASC_{(0\text{-}tau)}$[2] (µg• oră /ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Tratament preliminar pe cale orală[3] (Opţional)	30 mg o dată pe zi	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Injecţie iniţială [4]	Doză iniţială de 600 mg intramuscular	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Injecţie administrată o dată la 2 luni [5]	600 mg la 2 luni pe cale intramusculară	3764 (2431, 5857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

[1] 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.
[2] 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.
[3] Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar pe cale orală reprezintă valori la starea de echilibru.
[4] Valoarea C_{max} la administrarea injecţiei iniţiale reflectă în principal valorile generate de administrarea tratamentului pe cale orală, deoarece injecţia iniţială s-a administrat în aceeaşi zi cu ultima doză orală; cu toate acestea, valorile $ASC_{(0\text{-}tau)}$ şi C_{tau} sunt relevante pentru injecţia iniţială. 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_{max} (la 1 săptămână după injecţia iniţială) a fost de 1,89 µg/ml (0,438, 5,69) şi cea a valorii C_{tau} a fost de 1,43 µg/ml (0,403, 3,90).
[5] 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 µg/ml, care *in vitro* este peste PA-IC90 de 0,166 µg/ml, și ating concentrația plasmatică maximă într-un interval T_{max} 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.

Distribuţie

Cabotegravir se leagă în proporţie mare (>99%) de proteinele plasmatice umane conform datelor *in vitro*. După administrarea comprimatelor orale, volumul mediu aparent de distribuţie (Vz/F) în plasmă a fost de 12,3 l. La om, valoarea estimată a Vc/F pentru cabotegravir în plasmă a fost de 5,27 l şi valoarea Vp/F a fost de 2,43 l.

Aceste estimări ale volumelor de distribuţie, corelate cu un grad înalt de biodisponibilitate prezumat, sugerează o anumită distribuţie a cabotegravir în spaţiul 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 şi şapte 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 parţial de substanța activă neabsorbită sau de excreția biliară a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar până la formarea compusului părinte în lumenul intestinal. Prezenţa cabotegravir a fost detectată în probele de bilă din duoden. Metabolitul glucuronoconjugat a fost de asemenea prezent în unele, deşi nu în toate probele de bilă din duoden. Douăzeci şi şapte 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 şi transportori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 şi UGT2B17, gp-P, BCRP, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportorii polimedicament şi de extruziune a toxinelor (MATE) 1, MATE 2-K, proteina asociată cu rezistenţa la medicamente (MRP) 2 sau MRP4.

Eliminare

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

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea plasmatică la cabotegravir creşte proporţional cu doza sau până la niveluri uşor mai mici decât cele proporţionale cu doza după administrarea unică sau repetată a injecţiilor intramusculare în doze de la 100 la 800 de mg.

Polimorfisme

Într-o metaanaliză a studiilor cu subiecţi sănătoşi şi infectaţi cu HIV, subiecţii care prezentau infecţie cu HIV şi genotipuri UGT1A1 conferind o metabolizare lentă a cabotegravir au prezentat creşteri medii de 1,2 ori ale valorilor ASC, C_{max}, şi C_{tau} la starea de echilibru pentru cabotegravir după administrarea injecţiei cu durată lungă de acţiune, comparativ cu subiecţii cu genotipuri asociate unui metabolism normal pe calea UGT1A1. Aceste diferenţe nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii 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 plasmatice 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 populaţionale nu au evidenţiat efecte clinic relevante ale rasei asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcţie de rasă.

Indicele de masă corporală (IMC)
Analizele farmacocinetice populaţionale nu au evidenţiat efecte clinic relevante ale IMC asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcţie de IMC.

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

Tabelul 10 Parametrii farmacocinetici 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 (≥ 35 kg)

		Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă)[1]		
Faza administrării	**Schema de administrare**	**$ASC_{(0\text{-}tau)}$[2] (µg•oră/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**C_{tau} (µg/ml)**
Tratament preliminar pe cale orală[3] (Opțional)	30 mg o dată pe zi	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)
Injecție inițială[4]	Doză inițială de 600 mg i.m.	2085 (1056, 4259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Injecție administrată o dată la 2 luni[5]	600 mg la 2 luni pe cale i.m.	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

[1]Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe estimări post-hoc individuale din modele FC populaționale atât într-o populație de adolescenți infectată cu HIV-1 (n=147), cu o greutate de 35,2-98,5 kg cât și într-o populație de adolescenți neinfectați cu HIV (n=62) cu greutatea de 39,9-167 kg..
[2] 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.
[3]Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar pe cale orală reprezintă valori la starea de echilibru.
[4]Valoarea C_{max} 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 $ASC_{(0\text{-}tau)}$ și C_{tau} sunt relevante pentru injecția inițială.
[5]Valorile parametrilor farmacocinetici reprezintă starea de echilibru.

Copii
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.

Vârstnici
Analiza farmacocineticii cabotegravir la nivelul populaţiei nu a evidenţiat efecte relevante clinic ale vârstei asupra expunerii la cabotegravir. Datele farmacocinetice pentru cabotegravir la subiecţii cu vârsta > 65 ani sunt limitate.

Insuficiență renală
Nu au fost observate diferenţe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei ≥15 până la <30 ml/minut, netrataţi prin dializă) şi subiecţii sănătoşi din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (care nu sunt dializaţi). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienţii dializaţi.

Insuficiență hepatică
Nu au fost observate diferenţe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecţii cu insuficienţă hepatică moderată și subiecţii sănătoşi din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (scor Child-Pugh A sau B). Efectul insuficienţei hepatice severe (scor Child-Pugh C) asupra farmacocineticii cabotegravir nu a fost studiat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate şi mutagenitate

Cabotegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cadrul testelor *in vitro* pe culturi de bacterii şi celule de mamifere şi 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 funcţiei de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilităţii masculine sau feminine la şobolan atunci când li s-au administrat doze orale de cabotegravir de până la 1000 mg/kg şi 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 şi zi (0,66 ori expunerea la om în cazul administrării DMRO) sau, la femele de şobolan gestante, în doze de până la 1000 mg/kg şi zi (>30 ori expunerea la om la administrarea DMRO). La şobolan au fost observate modificări ale creşterii fetale (scăderea greutăţii corporale) la administrarea unor doze de 1000 mg/kg şi zi. Studiile la femele de şobolan gestante au evidenţiat traversarea barierei placentare şi prezenţa cabotegravir în ţesutul fetuşilor.

În studiile de dezvoltare pre- şi postnatală (PPN) la şobolan, cabotegravir a indus în mod reproductibil debutul întârziat al parturiţiei şi creşterea numărului de pui născuţi morţi şi a mortalităţii neonatale la doze de 1000 mg/kg şi zi (de >30 de ori expunerea la om la administrarea DMRO). Administrarea unei doze mai mici, de 5 mg/kg şi zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât expunerea la om la DMRO) de cabotegravir nu s-a asociat cu întârzierea parturiţiei sau cu mortalitate neonatală. În studiile efectuate la iepure şi şobolan, nu au fost constatate efecte asupra supravieţuirii atunci când fetuşii au fost extraşi prin operaţie cezariană. Având în vedere rata expunerii, nu se cunoaşte relevanţa 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 toxicităţii la administrarea de doze orale repetate la șobolan (26 săptămâni) și la maimuță (39 săptămâni). Nu au existat efecte adverse asociate cu medicaţia la şobolanii sau maimuţele cărora li s-a administrat cabotegravir pe cale orală în doze de până la 1000 mg/kg şi zi şi, respectiv, 500 mg/kg şi zi.

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

Într-un studiu cu durata de 3 luni efectuat la şobolan, atunci când cabotegravir a fost administrat lunar sub formă de injecţii subcutanate (s.c.) (până la 100 mg/kg/doză); lunar sub formă de injecţii i.m. (până la 75 mg/kg/doză) sau săptămânal sub formă de injecţii s.c. (100 mg/kg/doză), nu au fost observate reacţii adverse şi nici toxicităţi noi la nivelul organelor ţintă (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, seringa și acul trebuie aruncate.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.
Dacă nu este utilizat imediat, timpul şi condiţiile 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 şi capsă de aluminiu de culoare gri cu un capac detaşabil 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: 15 Septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://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 conţine cabotegravir sodic, echivalent cu cabotegravir 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conţine 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), inscripţionate 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 şi 5.1). Apretude comprimate poate fi utilizat ca:

- tratamentul preliminar pe cale orală în scopul evaluării tolerabilităţii Apretude înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acţiune.
- 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 iniţierea tratamentului cu Apretude, trebuie selectate cu atenţie persoanele care sunt de acord cu programul stabilit de administrare şi consiliate cu privire la importanţa respectării vizitelor de administrare programate pentru a reduce riscul de dobândire a infecţiei 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 puţin 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

	Tratament preliminar pe cale orală
Medicament	**Pe parcursul lunii 1**
Apretude	30 mg o dată pe zi

Dozele orale pentru substituirea injecţiilor omise de cabotegravir.
Dacă o întârziere de mai mult de 7 zile de la o vizită de administrare a injecţiei 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 injecţiei programate. Prima doză de cabotegravir pe cale orală (sau o terapie PrEP orală alternativă) 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 la cabotegravir pe cale orală.

Administrarea prin injecție trebuie reluată în ziua în care se termină administrarea orală de cabotegravir 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 excepţia 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 insuficienţă hepatică uşoară 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 prudenţă în cazul administrării la o persoană cu insuficienţă hepatică severă.

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei ≥60 până la <90 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei ≥30 până la <60 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei ≥15 până la <30 ml/minut şi care nu sunt trataţi 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 funcţiei renale. Întrucât cabotegravir se leagă de proteinele plasmatice în proporţie mai mare de 99%, nu se aşteaptă ca dializa să modifice nivelurile de expunere la cabotegravir. Cabotegravir trebuie utilizat cu prudenţă în cazul administrării la o persoană care urmează tratament de supleere a funcţiei renale.

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea cabotegravir la copii şi adolescenţi cu o greutate de cel puţin 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 şi 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 funcţie 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 antiretrovială (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 injecţiilor pentru a reduce riscul de infecție cu HIV-1 și dezvoltarea potențială a rezistenței.

Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Reacțiile adverse cutanate severe, sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viață sau pot fi letale, au fost raportate foarte rar în asociere cu administrarea de cabotegravir.

La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea de cabotegravir trebuie întreruptă imediat și trebuie luată în considerare o formă alternativă (dacă este cazul). Dacă pacientul a dezvoltat o reacție adversă gravă, cum ar fi SJS sau TEN, cu utilizarea cabotegravirului, tratamentul cu cabotegravir nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Reacţii de hipersensibilitate
Au fost raportate reacții de hipersensibilitate asociate cu administrarea inhibitorilor de integrază, inclusiv cabotegravir. Aceste reacții sunt caracterizate prin erupţie cutanată tranzitorie, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncţie 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 cavităţii bucale, conjunctivită, edeme faciale, hepatită, eozinofilie sau angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și iniţiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

Toxicitate hepatică

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate la un număr redus de persoane cărora li s-a administrat cabotegravir şi 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.

Adolescenţi

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.

Interacţiuni cu alte medicamente

Se recomandă prudenţă 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 conţin cationi polivalenţi să fie administrate cu minimum 2 ore înainte sau la 4 ore după administrarea comprimatelor de Apretude (vezi pct. 4.5).

Excipienţi

Persoanele cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor agenţi terapeutici asupra farmacocineticii cabotegravir

Cabotegravir este preponderent metabolizat de uridin-difosfat-glucoronosil-transferază (UGT) 1A1 şi într-o proporţie mai mică de UGT1A9. Se aşteaptă ca medicamentele care sunt inductori puternici ai UGT1A1 sau UGT1A9 să scadă concentraţiile plasmatice ale cabotegravir, determinând pierderea eficacităţii (vezi pct. 4.3 şi Tabelul 2, de mai jos). La persoanele cu metabolizare lentă pe calea UGT1A1, reflectând un nivel maxim de inhibiţie clinică a UGT1A1, valorile medii ale ASC, C_{max} şi 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 prezenţa 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 absorbţiei la administrarea concomitent cu alţi 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 μm) și OAT3 (CI_{50}=0,41 μm). Prin urmare se recomandă prudenţă la administrarea împreună cu medicamentele substrat pentru OAT1/3 care au un indice terapeutic îngust (de exemplu, metotrexat).

Pe baza profilului de interacţiuni cu alte medicamente din studiile clinice şi *in vitro*, nu este de aşteptat ca medicamentul cabotegravir să modifice concentraţiile 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 interacţiunile medicamentoase furnizate în Tabelul 2 sunt preluate din studiile privind cabotegravir cu administrare orală (creşterea concentraţiei plasmatice este indicată prin "↑", scăderea prin "↓", absenţa modificărilor prin "↔", aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp prin "ASC", concentraţia plasmatică maximă observată prin "Cmax", iar concentraţia plasmatică la sfârşitul intervalului dintre administrările dozelor prin "Cτ").

Tabelul 2 Drug interactions

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	**Interacţiuni** Modificarea mediei geometrice (%)	**Recomandări privind administrarea-concomitentă**
Medicamente antivirale împotriva HIV-1		
Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei: Etravirină	Cabotegravir ↔ ASC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirina nu a modificat semnificativ concentraţia plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei de Apretude comprimate.
Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei: Rilpivirină	Cabotegravir ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% Rilpivirină ↔ ASC ↓1% C_{max} ↓ 4% C_{τ} ↓ 8%	Rilpivirina nu a modificat semnificativ concentraţia plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei de Apretude sau rilpivirină în cazul administrării concomitente.
Anticonvulsivante		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenitoină Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Inductorii metabolici pot scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Medicamente antiacide		
Antiacide (de ex. magneziu, aluminiu sau calciu)	Cabotegravir ↓	Administrarea concomitentă cu suplimente antiacide are potenţialul de a scădea absorbţia cabotegravir administrat pe cale orală şi nu a fost studiată. Se recomandă ca medicamentele antiacide ce conţin cationi polivalenţi să fie administrate cu minimum 2 ore înainte sau la 4 ore după administrarea orală de Apretude (vezi pct. 4.4).
Antimicobacteriene		
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 şi administrarea concomitentă a Apretude cu rifampicina este contraindicată (vezi pct. 4.3)
Rifapentină	Cabotegravir ↓	Rifapentina poate scădea semnificativ concentrația plasmatică a cabotegravir, prin urmare utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină	Cabotegravir ↓ ASC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 26%	Rifabutina nu a modificat semnificativ concentraţia plasmatică a cabotegravir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Contraceptive orale		
Etinilestradiol (EE) şi	EE ↔	Cabotegravirul nu a modificat semnificativ, într-o

Levonorgestrel (LNG)	ASC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	măsură relevantă clinic, concentraţiile plasmatice ale etinilestradiolului şi 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 iniţierii/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 şobolan şi iepure gestante, însă a generat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere la animale la expuneri mai mari decât doza terapeutică (vezi pct. 5.3). Relevanţa pentru sarcină la om a acestor rezultate nu este cunoscută.

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

Alăptarea

Pe baza datelor din studiile la animale, este de aşteptat ca medicamentul cabotegravir să fie secretat în laptele uman, deşi 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 fertilităţii la bărbaţi sau femei. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte ale cabotegravir asupra fertilităţii 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 şi profilul reacţiilor adverse asociate cu Apretude comprimate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

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

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

Reacțiile SCAR, SJS și TEN, au fost raportate în asociere cu administrarea de cabotegravir (vezi pct. 4.4).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse pentru cabotegravir au fost identificate din studiile clinice de fază III; HPTN 083 şi HPTN 084; şi 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 şi organe și de frecvență.
Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 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 frecvenţă**	**Reacții adverse**
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate *[4]
Tulburări psihice	Frecvente	Vise anormale Insomnie Depresie Anxietate
	Mai puțin frecvente	Tentativă de suicid ; Ideaţie suicidară (în special la pacienții cu antecedente de afecţiuni psihice preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Somnolenţă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Greață Durere abdominală[1] Flatulență Vărsături
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	Erupţie cutanată tranzitorie[2]
	Mai puțin frecvente	Urticarie* Angioedem*

	Foarte rare	Sindromul Stevens-Johnson*, necroliza epidermică toxică*
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie[3]
	Frecvente	Oboseală Stare generală de rău
Investigaţii diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor
	Mai puţin frecvente	Creştere ponderală Valori crescute ale bilirubinei sanguine

[1] Durerea abdominală include următorul grup de termeni preferați MedDRA: durere la nivelul abdomenului superior și durere abdominală.
[2] 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.
[3] Pirexia include următorul grup de termeni preferați MedDRA: pirexie și senzație de căldură.
* Vă rugăm să consultați pct. 4.4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creştere 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, (HPTN 083-01 și HPTN 084-01), efectuate la 64 adolescenți cu risc, neinfectați cu HIV (cu o greutate ≥ 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 adolescenții infectați cu HIV (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate ≥ 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 = 29), 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 şi monitorizare adecvată după caz.

Se cunoaşte faptul că medicamentul cabotegravir se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice; prin urmare, este puţin 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 şi 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 concentraţiei medii de cabotegravir 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 şi 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 şi G ale grupului M, şi 3 din grupul O), valorile CE_{50} variind între 0,02 nM şi 1,06 nM pentru HIV-1. Valorile CE_{50} de cabotegravir împotriva izolatelor clinice de HIV-2 au variat între 0,10 nM şi 0,14 nM. Nu sunt disponibile date clinice la pacienţii cu HIV-2.

Activitatea antivirală în asociere cu alte medicamente antivirale
Niciunul dintre medicamentele cu activitate anti-HIV inerentă nu a avut efecte antagoniste faţă de activitatea antiretrovirală a cabotegravir (au fost efectuate evaluări *in vitro* în combinaţie cu rilpivirina, lamivudina, tenofovirul şi emtricitabina).

Rezistenţa in vitro
Izolat HIV-1 de tip sălbatic şi activitatea împotriva tulpinilor virale rezistente: Nu au fost observate virusuri care să determine o creştere >10 ori a CE_{50} de cabotegravir în cursul pasajului de 112 zile a tulpinii HIV-1-IIIB. A fost observată apariţia următoarelor mutaţii ale integrazei (IN) după pasajul HIV-1 de tip sălbatic (cu polimorfism T124A) în prezenţa cabotegravir: Q146L (coeficient de modificare [fold change, FC] între 1,3 şi 4,6), S153Y (FC între 2,8 şi 8,4), şi I162M (FC = 2,8). După cum s-a indicat mai sus, detecţia mutaţiei T124A reflectă selecţia unei variante virale minore preexistente care nu prezintă sensibilitate diferenţială la cabotegravir. Nu au fost selectate substituţii de aminoacizi în regiunea integrazei la pasajul tulpinii HIV-1 de tip sălbatic NL-432 în prezenţa unei concentraţii inhibitorii de 6,4 nM de cabotegravir până în ziua 56.

În rândul tulpinilor cu mutaţii multiple, cele mai mari modificări ale rezistenţei au fost observate în cazul tulpinilor cu mutaţiile Q148K sau Q148R. Mutaţiile E138K/Q148H s-au corelat cu o scădere de 0,92 ori a sensibilităţii la cabotegravir, dar E138K/Q148R au determinat o scădere de 12 ori a sensibilităţii, iar E138K/Q148K o scădere 81 ori a sensibilităţii faţă de cabotegravir. G140C/Q148R şi G140S/Q148R au conferit o scădere de 22 şi, respectiv 12 ori a sensibilităţii 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 sensibilităţii la cabotegravir. Alte mutaţii 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) şi E92Q/N155H (FC=5,3).

Rezistenţa 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 ≥ 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 rezistenţei 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 rezistenţei 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 integrazei 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 plasmatice nedetectabile de cabotegravir nu a avut mutații ale rezistenţei la INSTI și a fost susceptibil la toate INSTI. Doi participanți cu concentrații plasmatice detectabile de cabotegravir au avut mutații ale rezistenţei la INSTI. Primul participant a avut mutații ale rezistenţei la INSTI E138E/K, G140G/S, Q148R și E157Q. Fenotipul integrazei nu a putut fi generat. Al doilea participant a avut mutații ale rezistenţei 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 rezistenţei 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 mutaţii ale rezistenţei 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 mutaţii ale rezistenţei la INSTI.

În plus față de cele 13 infecții incidente, un alt participant era infectat cu HIV-1 la înscriere și nu avea mutaţii ale rezistenţei la INSTI în acel moment, cu toate acestea, 60 zile mai târziu, au fost detectate mutaţii ale rezistenţei 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 mutaţii majore ale rezistenţei 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 participanții cărora li s-a administrat cabotegravir a fost determinată a fi o infecție prevalentă.

<u>Eficacitate și siguranță clinică</u>

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 (IÎ 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)

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

[1] 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 (IÎ 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**	**Cabotegravir persoane-ani**	**TDF/FTC incidență la 100 persoane-ani**	**TDF/FTC persoane-ani**	**RR (IÎ 95%)**
Vârstă					
< 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)
Sex					
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)
Rasa (SUA)					
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)
Regiunea					
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 (IÎ 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)

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

[1] 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 (IÎ 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)

Subgrup	**Cabotegravir incidență la 100 persoane-ani**	**Cabotegravir persoane-ani**	**TDF/FTC incidență la 100 persoane-ani**	**TDF/FTC persoane-ani**	**RR (IÎ 95%)**
Vârstă					
< 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)
IMC					
< 30 kg/m^2	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04, 0,38)
≥ 30 kg/m^2	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 Apretude comprimate la copii cu vârsta sub 12 ani, în prevenirea infecției cu HIV-1.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica cabotegravirului la voluntari sănătoşi şi la subiecţi infectaţi 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 sănătoşi, coeficientul procentual de variabilitate biologică (CVb%) interindividuală pentru ASC, C_{max} și C_{tau} 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 adulţi

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă)[1]		
		$ASC_{(0\text{-}tau)}$[2] (µg• oră /ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Tratament preliminar pe cale orală[3]	30 mg o dată pe zi	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

[1] 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.
[2] tau este intervalul de administrare: 24 ore pentru administrare orală.
[3] 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 conţinutul meselor: mesele bogate în grăsimi au crescut valoarea $ASC_{(0\text{-}\infty)}$ pentru cabotegravir cu 14% şi a C_{max} cu 14% faţă de administrarea în condiţii de repaus alimentar. Aceste creşteri nu sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Biodisponibilitatea absolută a cabotegravir nu a fost stabilită.

Distribuție

Cabotegravir se leagă în proporţie mare (>99%) de proteinele plasmatice umane conform datelor din studiile *in vitro*. După administrarea comprimatelor, volumul mediu aparent de distribuţie (Vz/F) în plasmă al medicamentului administrat pe cale orală a fost de 12,3 l. La om, valoarea estimată a Vc/F pentru cabotegravir în plasmă a fost de 5,27 l şi valoarea Vp/F a fost de 2,43 l. Aceste estimări ale volumelor de distribuţie, corelate cu un grad înalt de biodisponibilitate prezumat, sugerează o anumită distribuţie a cabotegravir în spaţiul 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 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 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 şi şapte 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 parţial de substanța activă neabsorbită sau de excreția biliară a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar până la formarea compusului părinte în lumenul intestinal. Prezenţa cabotegravir a fost detectată în probele de bilă din duoden. Metabolitul glucuronoconjugat a fost de asemenea prezent în unele, deşi nu în toate probele de bilă din duoden. Douăzeci şi şapte 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 şi transportori: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 şi UGT2B17, gp-P, BCRP, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportorii polimedicament şi de extruziune a toxinelor (MATE) 1, MATE 2-K, proteina asociată cu rezistenţa la medicamente (MRP) 2 sau MRP4.

Eliminare

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

Polimorfisme
Într-o metaanaliză a studiilor cu subiecţi sănătoşi şi infectaţi cu HIV, subiecţii cu genotipuri UGT1A1 conferind o metabolizare lentă a cabotegravir au prezentat creşteri medii de 1,3 până la 1,5 ori ale valorilor ASC, C_{max} şi C_{tau} la starea de echilibru pentru cabotegravir, comparativ cu subiecţii cu genotipuri asociate unui metabolism normal pe calea UGT1A1. Aceste diferenţe nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu polimorfisme UGT1A1.

Grupe speciale de persoane

Sex
Analizele farmacocinetice populaţionale nu au evidenţiat efecte clinic relevante ale sexului subiecţilor asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcţie de sex.

Rasa
Analizele farmacocinetice populaţionale nu au evidenţiat efecte clinic relevante ale rasei asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcţie de rasă.

Indicele de masă corporală (IMC)
Analizele farmacocinetice populaţionale nu au evidenţiat efecte clinic relevante ale IMC asupra expunerii la cabotegravir, prin urmare nu este necesară ajustarea dozelor în funcţie de IMC.

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

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

Faza administrării	Schema de administrare	Media geometrică (a 5-a, a 95-a percentilă)[a]		
		$ASC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•oră/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Tratament preliminar pe cale orală[c]	30 mg o dată pe zi	203 (130, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

[a] Valorile parametrilor farmacocinetici (FC) s-au bazat pe estimări post-hoc individuale din modele FC populaționaleatât într-o populație de adolescenți infectată cu HIV-1 (n=147), cu o greutate de 35,2-98,5 kg, cât și într-o populație de adolescenți neinfectați cu HIV (n=62) cu greutatea de 39,9-167 kg..
[b] tau este intervalul de dozare: 24 ore pentru administrare orală.
[c] Valorile parametrilor farmacocinetici pentru tratamentul preliminar pe cale orală reprezintă valori la starea de echilibru.

Copii
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.

Vârstnici
Analiza farmacocineticii cabotegravir la nivelul populaţiei nu a evidenţiat efecte relevante clinic ale vârstei asupra expunerii la cabotegravir. Datele farmacocinetice pentru cabotegravir la subiecţii cu vârsta > 65 ani sunt limitate.

Insuficiență renală
Nu au fost observate diferenţe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei ≥15 până la <30 ml/minut, netrataţi prin dializă) şi subiecţii sănătoşi din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (care nu sunt dializaţi). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienţii dializaţi.

Insuficiență hepatică
Nu au fost observate diferenţe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecţii cu insuficienţă hepatică moderată şi subiecţii sănătoşi din grupul martor corespunzător. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (scor Child-Pugh A sau B). Efectul insuficienţei hepatice severe (scor Child-Pugh C) asupra farmacocineticii cabotegravir nu a fost studiat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate şi mutagenitate

Cabotegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cadrul testelor *in vitro* pe culturi de bacterii şi celule de mamifere şi 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 funcţiei de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilităţii masculine sau feminine la șobolan atunci când li s-au administrat doze orale de cabotegravir de până la 1000 mg/kg şi 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 şi 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 şi zi (>30 ori expunerea la

om la administrarea DMRO). La şobolan au fost observate modificări ale creşterii fetale (scăderea greutăţii corporale) la administrarea unor doze de 1000 mg/kg şi zi. Studiile la femele de şobolan gestante au evidenţiat traversarea barierei placentare şi prezenţa cabotegravir în ţesutul fetuşilor.

În studiile de dezvoltare pre- şi postnatală (PPN) la şobolan, cabotegravir a indus în mod reproductibil debutul întârziat al parturiţiei şi creşterea numărului de pui născuţi morţi şi a mortalităţii neonatale la doze de 1000 mg/kg şi zi (de >30 de ori expunerea la om la administrarea DMRO). Administrarea unei doze mai mici, de 5 mg/kg şi zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât expunerea la om la DMRO) de cabotegravir nu s-a asociat cu întârzierea parturiţiei sau cu mortalitate neonatală. În studiile efectuate la iepure şi şobolan, nu au fost constatate efecte asupra supravieţuirii atunci când fetuşii au fost extraşi prin operaţie cezariană. Având în vedere rata expunerii, nu se cunoaşte relevanţa 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 toxicităţii la administrarea de doze orale repetate la șobolan (26 săptămâni) și la maimuță (39 săptămâni). Nu au existat efecte adverse asociate cu medicaţia la şobolanii sau maimuţele cărora li s-a administrat cabotegravir pe cale orală în doze de până la 1000 mg/kg şi zi şi, respectiv, 500 mg/kg şi zi.

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

Într-un studiu cu durata de 3 luni efectuat la şobolan, atunci când cabotegravir a fost administrat lunar sub formă de injecţii subcutanate (s.c.) (până la 100 mg/kg/doză); lunar sub formă de injecţii i.m. (până la 75 mg/kg/doză) sau săptămânal sub formă de injecţii s.c. (100 mg/kg/doză), nu au fost observate efecte adverse şi nici toxicităţi noi la nivelul organelor ţintă (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 microscristalină (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 condiţii 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 conţine 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: 15 Septembrie 2023

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://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 asigură 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 antiretrovială (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 complianţei 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 injectare 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 infecție 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 conţine cabotegravir 600 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Conţine: 1 flacon
Conţine: 25 flacoane
3 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
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 conţine cabotegravir 30 mg (sub formă de sodiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conţine 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 conţine cabotegravir 30 mg (sub formă de sodiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conţine 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 conţine substanţa activă cabotegravir. Cabotegravir aparţine 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 ați suferit vreodată o erupție pe piele severă, descuamarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii.
- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la cabotegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate 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 şi 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 periuțele 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 reducere 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 întârziați 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.
- **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.

Apretude injectabil este un medicament cu durată lungă de acţiune
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 cutanată severă:
Reacțiile pe piele grave, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu Apretude. Opriți utilizarea Apretude și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții pe piele grave.

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

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 cunoaşte 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 intenţionaţi să alăptaţi, 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 ameţeală sau poate avea alte reacții adverse care să vă diminueze atenţia.
➔ **Nu conduceţi vehicule sau folosiţi utilaje** decât dacă sunteţi sigur că nu sunteţi 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 injecţie în muşchiul unei fese.

Trebuie să aveţi 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 injecţiilor în cazul regimului de administrare la interval de 2 luni

Când	**Care medicament**
Prima şi a doua injecţie, la interval de o lună una de cealaltă	Apretude 600 mg
Începând cu a treia injecţie, 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 omiteţi administrarea unei injecţii cu Apretude

Contactaţi 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 întrerupeţi tratamentul cu Apretude injectabil fără recomandarea medicului dumneavoastră
Trebuie să continuaţi tratamentul cu Apretude injectabil atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriţi tratamentul decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. Dacă îl întrerupeţi 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.

Opriți utilizarea Apretude și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșiatice plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descuamarea pielii, ulcerații ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții pe piele grave pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții pe piele grave sunt foarte rare (pot afecta **până la 1 din 10.000 de** persoane)

Reacţii alergice

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

Dacă prezentaţi următoarele simptome:

- erupţie trecătoare pe piele
- temperatură mare (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feţei sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăţi la respiraţie
- dureri musculare sau articulare.

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

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

- durere de cap
- diaree
- reacţii la locul injectării:
  - foarte frecvente: durere (care rar poate fi însoțită de dificultăți temporare ale mersului) și disconfort, o masă întărită (induraţie), sau umflătură (nodul)
  - frecvente: roșeață (eritem), mâncărime (prurit), umflătură, căldură, amorţeală (anestezie) sau vânătăi, (care poate include decolorarea sau o acumulare de sânge sub piele)
  - mai puţin frecvente: colecţie de puroi (abces)
- senzaţie de căldură (pirexie)
- modificări ale funcției ficatului (transaminaze crescute), așa cum se măsoară în analizele de sânge

Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 din 10 persoane)

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

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- tentativă de sinucidere
- gânduri de sinucidere (în special la pacienţi care au avut anterior depresie sau probleme de sănătate mintală)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- mâncărime (urticarie)
- umflare (angioedem), uneori a feţei sau a gurii, care provoacă dificultăţi la respiraţie
- senzaţie de somn (somnolență)
- creştere în greutate.
- senzație de amețeală, 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 şi 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 conţine 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

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

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

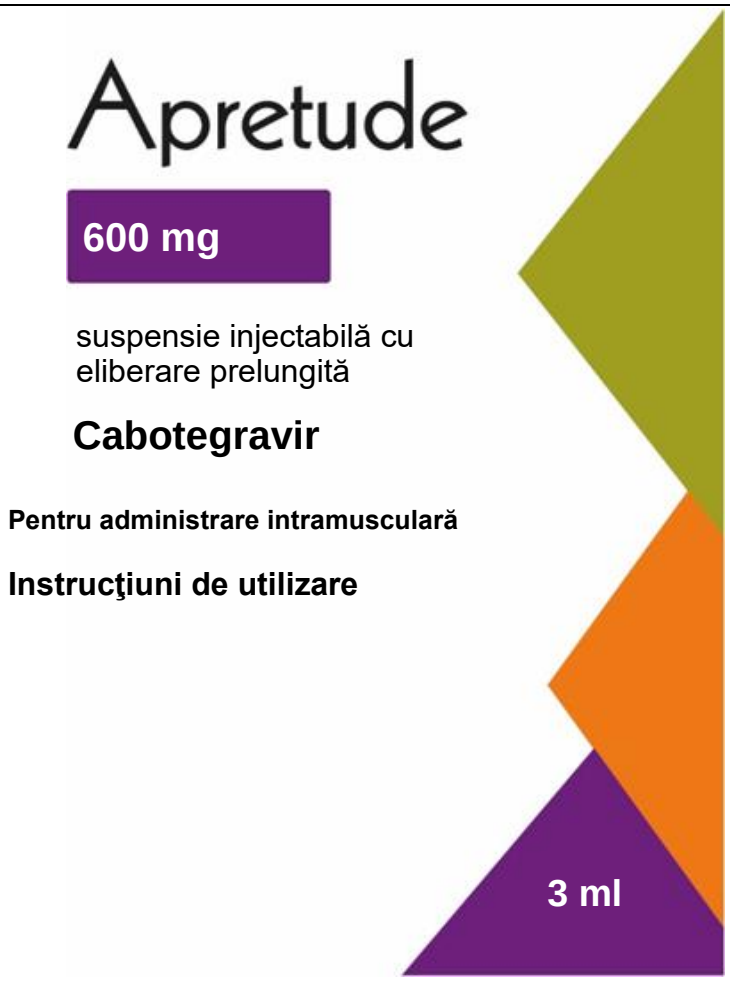
Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:



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 muşchiului gluteal.
Notă: Se recomandă administrarea în zona ventrogluteală.

Informaţii 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

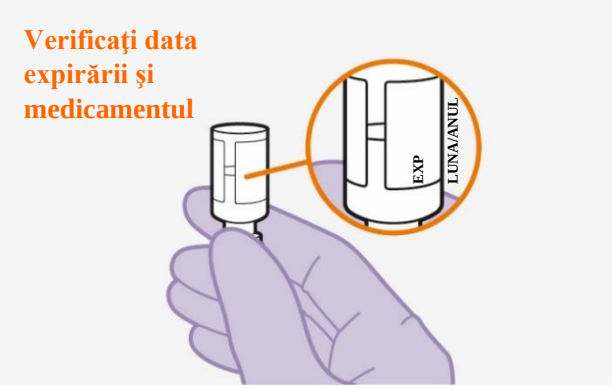
Aveţi în vedere constituţia persoanei şi utilizaţi judecata clinică în selectarea unui ac de lungime adecvată.

De asemenea, veţi avea nevoie de

- Mănuşi nesterile
- 2 tampoane cu alcool
- 1 tampon de tifon
- Un recipient adecvat pentru obiecte ascuţite

Pregătire

1. Examinaţi flaconul



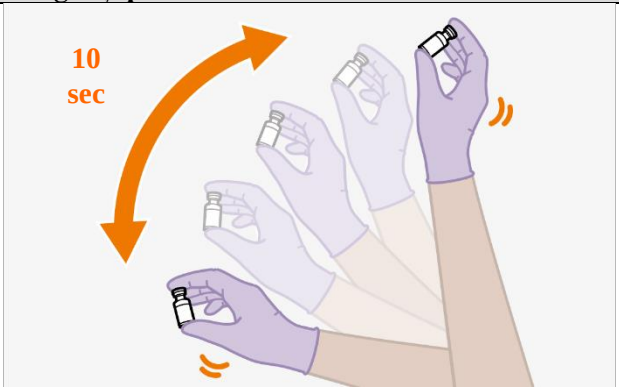
- Verificaţi data expirării

Nu utilizaţi dacă data de expirare este depăşită

- Examinaţi flaconul. Dacă observaţi prezenţa unor particule străine, nu utilizaţi medicamentul.

Notă: Sticla flaconului de cabotegravir are o tentă brună.

2. Agitaţi puternic



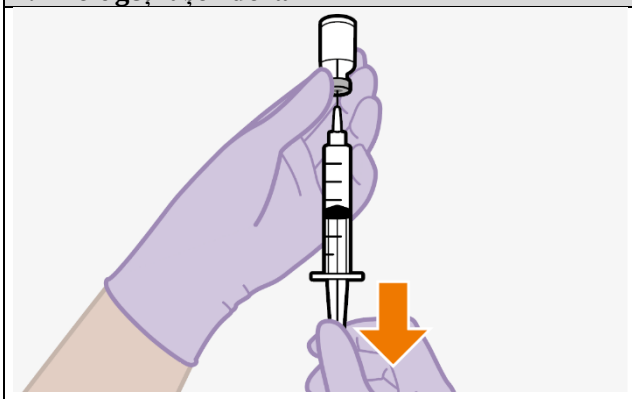
- Țineți flaconul bine și agitați-l puternic timp de 10 secunde, conform ilustrației.
- Întoarceți flaconul invers și verificați resuspensia. Trebuie să arate uniform. Dacă suspensia nu este uniformă, agitați flaconul din nou.
- Este normal să vedeți mici bule de aer.
- Scoateți capacul de pe flacon.
- Ștergeți dopul de cauciuc cu un tampon îmbibat în alcool.

Nu lăsaţi nimic să intre în contact cu dopul de cauciuc după ce l-aţi şters.

3. Pregătiţi seringa şi acul

- Continuați să pregătiți injecția în conformitate cu ghidurile locale.
- Exemplu: atașați acul de aspirație la seringă
- Se recomandă să injectați 1 ml de aer în flacon pentru a permite extragerea volumului necesar.

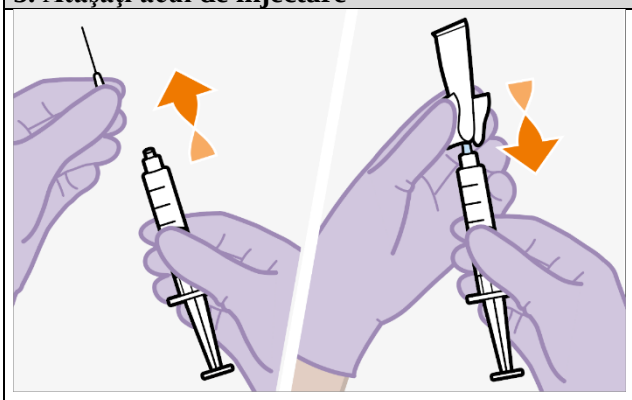
4. Extrageţi uşor doza



- Întoarceţi invers seringa cu flaconul şi extrageţi lent din seringă cât mai mult lichid posibil. Este posibil să extrageţi mai mult lichid decât cantitatea necesară pentru doză.

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

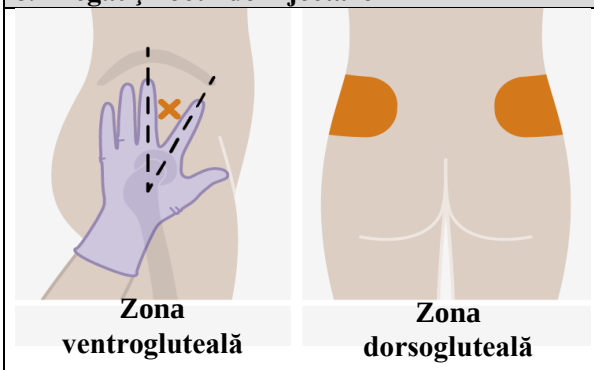
5. Ataşaţi acul de injectare



- Dezlipiţi partea de ambalaj a acului pentru a descoperi baza acului.
- Ţinând seringa îndreptată în sus, răsuciţi ferm seringa pentru a se fixa pe ac.
- Ataşaţi acul de injectare.
- Îndepărtaţi ambalajul acului de pe ac.

Injectarea

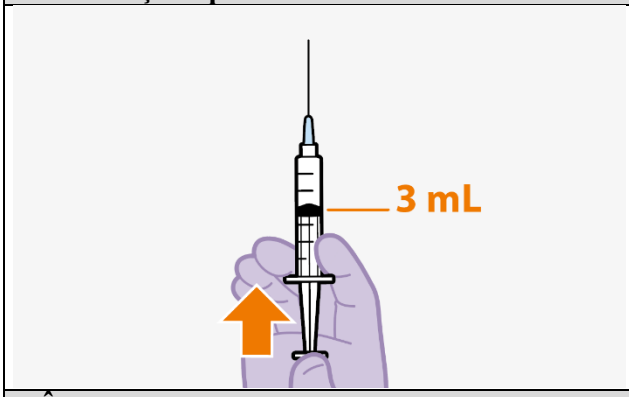
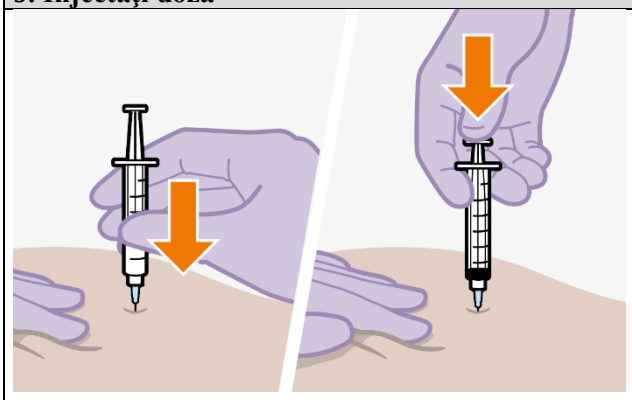
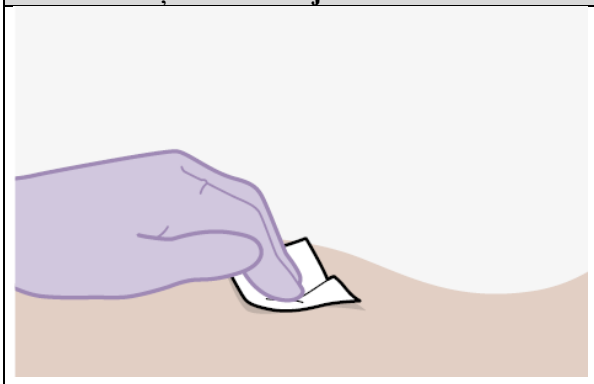
6. Pregătiţi locul de injectare



Injecţiile trebuie administrate în zone ale muşchiului gluteal. Alegeţi una din următoarele zone pentru injectare:

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

Notă: Doar pentru administrare intramusculară în muşchiul gluteal.
A nu se injecta intravenos.

7. Eliminaţi surplusul de lichid	
	• Scoateți capacul acului de injecție. • Țineți seringa cu acul îndreptat în sus. Apăsați pistonul până la doza de 3 ml pentru a elimina surplusul de lichid şi eventualele bule de aer. **Notă:** Curăţaţi locul de injectare cu un tampon cu alcool. Lăsaţi 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 injectării. • Trageți ferm de pielea care acoperă locul de injectare, deplasând-o cam 2,5 cm. • Țineți-o în această poziție pentru injecție.
9. Injectaţi doza	
	• Introduceți acul până la capăt sau suficient de adânc încât să ajungă la mușchi. • Menţinând în continuare pielea întinsă – apăsaţi lent pistonul până la capăt. • Asigurați-vă că seringa este goală. • Retrageți acul și dați imediat drumul pielii întinse.
10. Verificaţi locul de injectare	
	• Aplicaţi presiune pe locul injectării, folosind o bucată de tifon. • Dacă se produce sângerare, se poate folosi un mic bandaj. • Aruncaţi acele, seringa şi flaconul folosite în conformitate cu legile locale privind sănătatea și siguranța. **Nu** masaţi 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, seringa 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 muşchiul gluteal median, este recomandată deoarece zona respectivă este situată la distanţă de nervii şi vasele de sânge majori/majore. Este acceptată şi strategia de administrare în muşchiul dorsogluteal, dacă aceasta este preferată de profesionistul din domeniul sănătății. Injecţia 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 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 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 conţine substanţa activă cabotegravir. Cabotegravir aparţine 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 ați suferit vreodată o erupție pe piele severă, descuamarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii.

- dacă sunteţi **alergic** (*hipersensibil*) la cabotegravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă sunteţi **HIV pozitiv** sau nu ştiţi dacă sunteţi HIV pozitiv. Apretude poate ajuta doar la reducerea riscului de a contracta HIV înainte de a fi infectat. **Trebuie să vă testaţi** pentru a vă asigura că sunteţi HIV negativ înainte de a lua Apretude.
- dacă **luaţi 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 folosiţi în comun şi nu reutilizaţi acele sau alte echipamente de injectare sau utilizate în consumul de droguri.
- Nu folosiţi în comun obiecte personale care ar putea avea sânge sau fluide corporale pe ele (cum ar fi lamele de ras sau periuțele 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 reducere 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*).

Adolescenţi
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 cutanată severă:
Reacțiile pe piele grave, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu Apretude. Opriți utilizarea Apretude și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții pe piele grave.

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

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 şi arsurilor la stomac). Antiacidele pot împiedica absorbţia în organismul dumneavoastră a medicamentului din comprimatele de Apretude. **Nu luaţi aceste medicamente** în interval de 2 ore înainte de a lua Apretude sau timp de cel puţin 4 ore după ce l-aţi luat.

➔ **Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luaţi acest medicament. Medicul dumneavoastră poate decide că aveţi 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 cunoaşte dacă ingredientele din compoziția Apretude pot trece în laptele matern.
Dacă alăptaţi sau intenţionaţi să alăptaţi, 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 ameţeală sau poate avea alte reacții adverse care să vă diminueze atenția.
➔ **Nu conduceţi vehicule sau folosiţi utilaje** decât dacă sunteţi sigur că nu sunteţi afectat.

Apretude conține lactoză
Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveţi intoleranţă 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 conţine 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

Când	**Care medicament**
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 luaţi comprimatele
Comprimatele de Apretude trebuie înghiţite 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 luaţi prea multe comprimate de Apretude, **adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări** și veţi fi tratat după cum este necesar. Dacă este posibil, arătaţi-le flaconul cu comprimate de Apretude.

Dacă uitați să luați Apretude
Dacă observaţi că aţi uitat cu mai puţin de 12 ore înainte de momentul la care luaţi de obicei Apretude, luaţi comprimatul omis cât mai curând posibil. Dacă observaţi că aţi uitat după 12 ore, nu mai luaţi doza respectivă şi administraţi următoarea doză în mod obişnuit.
Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

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

Nu întrerupeţi tratamentul cu Apretude fără recomandarea medicului dumneavoastră
Luaţi Apretude atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriţi 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.

Opriți utilizarea Apretude și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:
- pete roșiatice plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descuamarea pielii, ulcerații ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții plate grave pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții pe piele grave sunt foarte rare (pot afecta **până la 1 din 10.000 de** persoane)

Reacţii alergice

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

Dacă prezentaţi următoarele simptome:
- erupţie trecătoare pe piele
- temperatură mare (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feţei sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăţi la respiraţie
- dureri musculare sau articulare.

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

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- durere de cap
- diaree
- senzaţie de căldură (*pirexie*)
- modificări ale funcției ficatului (transaminaze crescute), așa cum se măsoară în analizele de sânge

Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 din 10 persoane)

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

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- tentativă de sinucidere
- gânduri de sinucidere (în special la pacienţi care au avut anterior depresie sau probleme de sănătate mintală)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- mâncărime (urticarie)
- umflare (angioedem), uneori a feţei sau a gurii, care provoacă dificultăţi la respiraţie
- senzaţie de somn (somnolență)
- creştere în greutate.
- senzație de amețeală, 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 şi cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii 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 conţine cabotegravir 30 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului
Lactoză monohidrat
Celuloză microscristalină (E460)
Hipromeloză (E464)
Amidonglicolat de sodiu
Stereat 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, inscripţionate cu „SV CTV" pe o parte.

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

Fiecare flacon conţine 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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

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