

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Apretude 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 600 mg de cabotegravir en 3 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable de liberación prolongada.  
Suspensión de color blanco a rosa claro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Apretude está indicado, en combinación con prácticas sexuales más seguras, para la profilaxis preexposición (PrEP) con el fin de reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida por vía sexual en adultos y adolescentes que pesen al menos 35 kg, expuestos a alto riesgo (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

Apretude debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la PrEP frente al VIH.

Cada inyección se debe administrar por un profesional sanitario.

Los usuarios se deben hacer un test de VIH-1 antes de iniciar cabotegravir y previamente a recibir cada inyección posterior de cabotegravir (ver sección 4.3). Una prueba combinada de antígeno/anticuerpo, así como una prueba basada en ARN del VIH, deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en ARN del VIH estuviera disponible tras la inyección de cabotegravir. Si no se dispone de una estrategia de diagnóstico combinada que incluya ambos test, el diagnóstico se deberá hacer según las guías locales aplicables.

Antes de iniciar Apretude, los profesionales sanitarios deben seleccionar cuidadosamente a los candidatos que acepten ajustarse al calendario de inyecciones requerido y asesorarles sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas de dosificación para ayudar a reducir el riesgo de adquirir la infección por VIH-1.

El profesional sanitario y el usuario pueden optar por utilizar los comprimidos de cabotegravir como inducción oral antes de comenzar con Apretude inyectable para evaluar la tolerabilidad, o bien pueden decidir administrar directamente las inyecciones de Apretude (ver Tabla 1 y Tabla 2 para recomendaciones de dosificación).

## Posología

### Inducción oral

Consulte la ficha técnica de Apretude comprimidos orales para la información sobre la inducción oral.

### Inyecciones

#### *Inyecciones iniciales – separadas 1 mes*

La dosis inicial recomendada es una inyección intramuscular de 600 mg. Si se ha hecho una inducción oral, la primera inyección debe ser programada para el último día de inducción oral o durante los 3 días posteriores.

Un mes más tarde, se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 600 mg. Los usuarios pueden recibir la segunda de las inyecciones iniciales de 600 mg hasta 7 días antes o después de la fecha programada de dosificación.

#### *Inyecciones de continuación – separadas 2 meses*

Tras la segunda inyección inicial, la dosis de continuación recomendada es una única inyección intramuscular de 600 mg administrada cada 2 meses. Los usuarios pueden recibir las inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para la inyección.

**Tabla 1 Pauta recomendada de dosificación intramuscular**

	<b>Inyecciones iniciales (separadas un mes)</b>	<b>Inyecciones de continuación (separadas dos meses)</b>
<b>Medicamento</b>	<b>Directamente inyección: meses 1 y 2</b> <b>o</b> <b>Después de inducción oral: meses 2 y 3</b>	<b>Dos meses después de la última inyección inicial y cada 2 meses en adelante</b>
Cabotegravir	600 mg	600 mg

### Dosis omitidas

Los usuarios que falten a una visita programada de inyección deben ser reevaluados para asegurar que la reanudación de la PrEP continúa siendo apropiada.

Si un usuario tiene previsto omitir una visita programada de inyección más de 7 días, puede utilizar un comprimido de 30 mg de cabotegravir una vez al día (puente oral), durante un máximo de dos meses, para reemplazar una visita programada de inyección. La primera dosis de puente oral se debe tomar aproximadamente dos meses (+/- 7 días) después de la última inyección de cabotegravir. Para puentes orales de PrEP de más de dos meses de duración, se recomienda un régimen alternativo de PrEP.

La dosificación inyectable se debe reanudar el día en que se complete la dosificación oral o dentro de los 3 días siguientes, como se recomienda en la Tabla 2.

**Tabla 2 Recomendaciones posológicas después de la omisión de las inyecciones o tras un puente oral de PrEP para reemplazar una inyección**

<b>Dosis omitida</b>	
<b>Tiempo transcurrido desde la última inyección</b>	<b>Recomendación</b>
<b>Si se omite la segunda inyección y el tiempo transcurrido desde la primera inyección es:</b>	
≤ 2 meses	Administrar una inyección de 600 mg tan pronto como sea posible y luego continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.
> 2 meses	Reiniciar al usuario con una dosis inicial de 600 mg, seguido de una segunda inyección inicial de 600 mg un mes después. Luego, continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.
<b>Si omite la 3ª inyección o una inyección posterior y el tiempo transcurrido desde la última inyección es:</b>	
≤ 3 meses	Administrar una inyección de 600 mg tan pronto como sea posible y luego continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.
> 3 meses	Reiniciar al usuario con una dosis inicial de 600 mg, seguido de una segunda inyección inicial de 600 mg un mes después. Luego, continuar con la pauta de dosificación cada 2 meses.

### Poblaciones especiales

#### *Usuarios de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis en usuarios de edad avanzada. Hay datos limitados disponibles acerca del uso de cabotegravir en usuarios de 65 años de edad en adelante (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B en la escala de Child-Pugh). No se ha estudiado cabotegravir en usuarios con insuficiencia hepática grave (clase C en la escala de Child-Pugh, [ver sección 5.2]). Si se administra a un usuario con insuficiencia hepática grave, cabotegravir se debe usar con precaución.

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr <30 ml/min y que no estén en diálisis [ver sección 5.2]). No se ha estudiado cabotegravir en usuarios con enfermedad renal en etapa terminal que reciben terapia de reemplazo renal. Como cabotegravir presenta una alta afinidad a proteínas, superior al 99%, no se espera que la diálisis altere la exposición a cabotegravir. Si se administra a un usuario en terapia de reemplazo renal, cabotegravir se debe usar con precaución.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabotegravir en niños y adolescentes con un peso menor a 35 kg. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Para uso por vía intramuscular. Las inyecciones se deben administrar en la zona ventroglútea (recomendada, por estar alejada de los principales nervios y vasos sanguíneos) o dorsoglútea.

Se debe tener cuidado para evitar la inyección accidental en un vaso sanguíneo.

Una vez introducida la suspensión en la jeringa, la inyección se debe administrar lo antes posible, pero puede permanecer en la jeringa hasta 2 horas. Si el medicamento permanece en la jeringa más de 2 horas, se debe desechar la jeringa cargada y la aguja.

Cuando se administre una inyección de Aprelude, el profesional sanitario debe tener en cuenta el Índice de Masa Corporal (IMC) del usuario para asegurar que la aguja es suficientemente larga para alcanzar el músculo glúteo.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Usuarios con serología de VIH-1 desconocida o positiva (ver secciones 4.2 y 4.4).

Uso concomitante junto con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína o fenobarbital (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1

Aprelude puede no ser siempre efectivo en la prevención de la infección por el VIH-1 (ver sección 5.1). Las concentraciones de cabotegravir asociadas con una actividad antiviral significativa ( $> 4x$  la concentración inhibitoria del 90% (CI<sub>90</sub>) ajustada a proteínas, CI<sub>90</sub>-AP, ver sección 5.2) se alcanzan y se mantienen durante las horas posteriores al inicio de la inducción oral y durante los 7 días siguientes a la primera inyección (sin inducción oral). Se desconoce el tiempo exacto desde que se inicia Aprelude para PrEP del VIH-1 hasta que se obtiene la máxima protección frente al VIH-1.

Aprelude se debe utilizar para la PrEP como parte de una estrategia general para la prevención de la infección por el VIH-1 que incluya el uso de otras medidas de prevención frente al VIH-1 (por ejemplo, conocimiento de la serología de VIH-1, realización de pruebas regulares para otras infecciones de transmisión sexual, uso de condón).

Aprelude solo se debe utilizar para reducir el riesgo de infección por VIH-1 en usuarios confirmados como VIH negativos (ver sección 4.3). Se debe volver a confirmar que los usuarios son negativos frente al VIH antes de cada inyección posterior de Aprelude. Una prueba combinada de antígeno/anticuerpo, así como una prueba basada en el ARN del VIH, deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en el ARN del VIH está disponible después de la inyección de cabotegravir. Si no se dispone de una estrategia de pruebas combinadas que incluya ambas, las pruebas deberán seguir las guías locales aplicables, mientras se reciba Aprelude.

Si aparecen síntomas clínicos compatibles con una infección vírica aguda y se sospecha de exposiciones recientes ( $< 1$  mes) al VIH-1, se debe volver a confirmar la serología de VIH-1.

#### Riesgo potencial de resistencia

Existe un riesgo potencial de desarrollar resistencia a cabotegravir si un usuario se infecta por VIH-1 tanto antes de recibir, mientras recibe Aprelude o tras la interrupción del tratamiento con Aprelude (ver propiedades de acción prolongada de Aprelude inyectable). Para minimizar este riesgo, es esencial confirmar su serología negativa de VIH-1 en cada inyección posterior de Aprelude. Una prueba combinada de antígeno/anticuerpo, así como una prueba basada en el ARN del VIH, deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en el ARN del VIH está disponible después de la inyección de cabotegravir. Si no se dispone de una estrategia de pruebas combinadas que incluya ambas, las pruebas deberán seguir las guías locales aplicables.

Los usuarios que hayan sido diagnosticados de VIH-1 deberán comenzar un tratamiento antirretroviral (TAR) inmediatamente.

Apretude, por sí solo, no constituye un régimen completo para el tratamiento del VIH-1, de hecho han emergido mutaciones de resistencia frente al VIH-1 en algunos usuarios con infección por VIH-1 no detectada, mientras recibían Apretude.

#### Importancia de la adherencia

Se debe aconsejar periódicamente a los usuarios que se adhieran estrictamente a la pauta de dosificación recomendada tanto de inducción oral (en caso de que se decida hacer), como a la pauta de dosificación inyectable para reducir el riesgo de infección por el VIH-1 y el potencial desarrollo de resistencia.

#### Propiedades de acción prolongada de Apretude inyectable

Concentraciones residuales de cabotegravir pueden permanecer en la circulación sistémica de los usuarios durante periodos prolongados de tiempo (hasta 12 meses o más), por tanto, las características de liberación prolongada de Apretude inyectable se deben tener en cuenta cuando se interrumpa el medicamento y se tomen formas alternativas de PrEP de acción no prolongada, mientras o en cualquier momento en el que se presente el riesgo de contraer el VIH en los meses posteriores a la interrupción de Apretude (ver sección 5.2).

Los profesionales sanitarios deben valorar el beneficio-riesgo del uso de Apretude en usuarias en edad fértil o durante el embarazo (ver sección 4.6).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en asociación con inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir. Estas reacciones se caracterizaron como erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesiones hepáticas. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Apretude y otros medicamentos sospechosos, si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad (que incluyen, pero no se limitan a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Se debe controlar el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, e iniciar el tratamiento apropiado (ver sección 4.2, Propiedades de acción prolongada de Apretude inyectable y sección 4.8).

#### Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad en un número limitado de usuarios que recibían cabotegravir con y sin enfermedad hepática conocida preexistente (ver sección 4.8). La administración de cabotegravir en inducción oral se utilizó en los estudios clínicos para ayudar a identificar usuarios que podían tener riesgo de hepatotoxicidad.

Se recomienda hacer un seguimiento clínico y de laboratorio y, si se confirma hepatotoxicidad, se debe interrumpir el tratamiento con Apretude y los usuarios deben ser tratados conforme a su estado clínico (ver Propiedades de acción prolongada de Apretude inyectable).

#### Adolescentes

Se han notificado ideación suicida e intento de suicidio con cabotegravir, sobre todo en usuarios con enfermedades psiquiátricas preexistentes (ver sección 4.8). Aunque los estudios clínicos no mostraron una mayor incidencia de enfermedades psiquiátricas en adolescentes en comparación con sujetos adultos, dada la vulnerabilidad de la población adolescente, se debe aconsejar a los adolescentes antes de prescribir, y periódicamente mientras se recibe Apretude, y ser tratados conforme a su estado clínico.

## Interacción con otros medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir Aprelude inyectable junto con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver sección 4.5).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir se metaboliza principalmente por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 y, en menor medida, por la UGT1A9. Se espera que los medicamentos que sean potentes inductores de la UGT1A1 o la UGT1A9, disminuyan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir provocando una falta de eficacia (ver sección 4.3 y la Tabla 3 a continuación). En los metabolizadores lentos de UGT1A1, que representan una inhibición clínica máxima de UGT1A1, el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{tau}$  medios de cabotegravir oral aumentaron hasta 1,5 veces. No se recomienda ajustes de dosificación para Aprelude en presencia de inhibidores de UGT1A1.

Cabotegravir es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), sin embargo, dada su alta permeabilidad, no se espera alteración en la absorción cuando se administre conjuntamente con inhibidores de la P-gp o la BCRP.

#### Efecto de cabotegravir en la farmacocinética de otros medicamentos

*In vivo*, cabotegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4.

*In vitro*, cabotegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 ( $IC_{50}=0,81 \mu M$ ) y OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu M$ ). Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente con sustratos de OAT1/3 de estrecho margen terapéutico (p.ej., metotrexato).

En base al perfil de interacción *in vitro* y clínico del fármaco, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales incluyendo inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

No se han realizado estudios de interacción de fármaco con cabotegravir inyección. Los datos de interacción del fármaco que se proporcionan en la Tabla 3 se han obtenido de estudios con cabotegravir oral (el aumento se indica como “↑”, disminución “↓”, sin cambio “↔”, el área bajo la curva de concentración *versus* tiempo “AUC”, la concentración máxima observada “ $C_{max}$ ”, la concentración al final del intervalo de administración “ $C_{\tau}$ ”).

**Tabla 3 Interacciones con otros medicamentos**

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas</b>	<b>Interacción</b> Cambio en la media geométrica (%)	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<i>Medicamentos antirretrovirales</i>		
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% $C_{max}$ ↑ 4% $C_{\tau}$ ↔ 0%	Etravirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se necesita ajustar la dosis de Aprelude cuando se inician las inyecciones tras el uso de etravirina.
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Ralpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% $C_{max}$ ↑ 5% $C_{\tau}$ ↑ 14%	Ralpivirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir o viceversa. No se necesita ajustar la dosis de Aprelude o de ralpivirina cuando se administran conjuntamente.

	Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C <sub>max</sub> ↓ 4% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa la concentración plasmática de cabotegravir. El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 6%	La rifampicina disminuyó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir lo cual es probable que resulte en una pérdida de efecto terapéutico. No se han establecido recomendaciones posológicas para la administración conjunta de Apretude con rifampicina y la administración conjunta de Apretude con rifampicina está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	La rifapentina puede disminuir significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C <sub>max</sub> ↓ 17% C <sub>τ</sub> ↓ 26%	<p>Cuando la rifabutina se empieza antes o de forma concomitante con la primera inyección inicial de cabotegravir, la pauta posológica recomendada de cabotegravir es una inyección de 600 mg seguida de la segunda dosis inicial de 600 mg dos semanas después y, tras esto, mensualmente, mientras se sigue en tratamiento con rifabutina.</p> <p>Cuando se inicia rifabutina en el momento de la segunda dosis inicial o después, la pauta posológica recomendada es de 600 mg, mensualmente, mientras se sigue en tratamiento con rifabutina.</p> <p>Después de interrumpir rifabutina, la pauta posológica recomendada de cabotegravir es de 600 mg cada dos meses.</p>
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol (EE) y Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C <sub>max</sub> ↓ 8% C <sub>τ</sub> ↔ 0%  LNG ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 7%	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel a un nivel clínicamente relevante. No se necesita ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se administren conjuntamente con Apretude.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.



## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre las características de liberación prolongada de cabotegravir inyectable. Si una mujer planea quedarse embarazada, se deben valorar los beneficios y riesgos de empezar/continuar la PrEP con Apretude (ver sección 4.4).

### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de cabotegravir en mujeres embarazadas. No se conoce el efecto de cabotegravir durante el embarazo humano.

Cabotegravir no fue teratogénico cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero exposiciones superiores a la dosis terapéutica mostraron toxicidad para la reproducción en animales (ver sección 5.3). No se conoce la relevancia para el embarazo humano.

No se recomienda utilizar Apretude inyectable durante el embarazo a no ser que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Se ha detectado cabotegravir en la circulación sistémica hasta 12 meses o más después de una inyección, por tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de exposición fetal durante el embarazo (ver sección 4.4).

### Lactancia

Aunque no se ha confirmado en humanos, se espera que cabotegravir se excrete a través de la leche materna en base a datos en animales. El cabotegravir puede estar presente en la leche materna hasta 12 meses o más después de la última inyección de Apretude.

Se recomienda que las mujeres solo den el pecho si los beneficios esperados justifican el riesgo potencial para el bebé.

### Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de cabotegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos de cabotegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se debe informar a los usuarios de que se han notificado mareos, somnolencia y fatiga durante el tratamiento con Apretude inyectable. Al valorar la capacidad de los usuarios para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del usuario y el perfil de reacciones adversas de Apretude inyectable.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en el estudio clínico HPTN 083 fueron: reacciones en el lugar de la inyección (82%), cefalea (17%) y diarrea (14%).

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en el estudio clínico HPTN 084 fueron: reacciones en el lugar de la inyección (38%), cefalea (23%) y aumento de las transaminasas (19%).

## Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas para cabotegravir fueron identificadas en los estudios clínicos doble ciego de fase III, HPTN 083 y HPTN 084, y los datos poscomercialización. En el HPTN 083, la mediana de tiempo recibiendo producto de estudio ciego fue de 65 semanas y 2 días (desde 1 día a 156 semanas y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 3 270 personas-año. En el HPTN 084, la mediana de tiempo recibiendo producto de estudio ciego fue de 64 semanas y 1 día (desde 1 día a 153 semanas y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 1 920 personas-año.

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas a cabotegravir en adultos y adolescentes se incluyen en la Tabla 4 por clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 4 Lista de reacciones adversas<sup>1</sup>**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad* <sup>6</sup>
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Sueños anormales Insomnio Depresión Ansiedad
	Poco frecuentes	Intento de suicidio <sup>6</sup> ; ideación suicida <sup>6</sup> (especialmente en usuarios con una enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia Reacciones vasovagales (en respuesta a inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Náuseas Dolor abdominal <sup>2</sup> Flatulencias Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción <sup>3</sup>
	Poco frecuentes	Urticaria* <sup>6</sup> Angioedema* <sup>6</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia <sup>5</sup> Reacciones en el lugar de inyección <sup>4</sup> (dolor y sensibilidad a la palpación, nódulo, induración)

	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección <sup>4</sup> (hinchazón, cardenales, eritema, calor, prurito, anestesia) Fatiga Malestar
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección <sup>4</sup> (hematoma, decoloración, absceso)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de las transaminasas
	Poco frecuentes	Aumento de peso Aumento de bilirrubina en sangre

<sup>1</sup> La frecuencia de las reacciones adversas identificadas se basa en todas las reacciones notificadas y no se limita a aquellas consideradas al menos posiblemente relacionadas por el investigador.

<sup>2</sup> Dolor abdominal incluye el siguiente término preferente agrupado en MedDRA: dolor abdominal alto y dolor abdominal.

<sup>3</sup> Erupción incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

<sup>4</sup> Las RLI que figuran en la tabla se han observado en 2 o más participantes.

<sup>5</sup> La pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: pirexia y sensación de mucho calor. La mayoría de las reacciones adversas de pirexia se notificaron en la primera semana tras las inyecciones.

<sup>6</sup> Esta reacción adversa se identificó a través de notificación poscomercialización. La categoría de la frecuencia se basa en usuarios expuestos a cabotegravir en estudios clínicos aleatorizados.

\*Consulte la sección 4.4

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Reacciones locales en el lugar de inyección (RLI)*

En el HPTN 083, un 2% de los participantes interrumpieron cabotegravir por RLI. De 20 286 inyecciones, se notificaron 8 900 RLI. Un total de 2 117 participantes recibieron al menos una inyección. De los 1 740 (82%) participantes que experimentaron al menos una RLI, la gravedad máxima de las RLI notificadas fue leve (Grado 1, 34% de los participantes), moderada (Grado 2, 46% de los participantes) o grave (Grado 3, 3% de los participantes). Globalmente, la mediana de duración de las RLI fue de 4 días. El porcentaje de participantes que notificaron RLI en cada visita y la gravedad de las RLI disminuyó con el tiempo.

En el HPTN 084, ningún participante interrumpió cabotegravir por RLI. De 13 068 inyecciones, se notificaron 1 171 RLI. Un total de 1 519 participantes recibieron al menos una inyección. De los 578 (38%) participantes que experimentaron al menos una RLI, la gravedad máxima de las RLI notificadas fue leve (Grado 1, 25% de los participantes), moderada (Grado 2, 13% de los participantes) o grave (Grado 3, < 1% de los participantes). Globalmente, la mediana de duración de las RLI fue de 8 días. El porcentaje de participantes que notificaron RLI en cada visita y la gravedad de las RLI disminuyó generalmente con el tiempo.

##### *Aumento de peso*

A semana 41 y semana 97 del HPTN 083, los participantes que recibieron cabotegravir ganaron una mediana de peso de 1,2 kg (Rango Intercuartílico [RIC] -1,0 a 3,5 n=1 623) y 2,1 kg (RIC -0,9 a 5,9 n=601) desde el momento basal, respectivamente; aquellos en los grupos de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de peso de 0,0 kg (RIC -2,1 a 2,4 n=1 611) y 1,0 kg (RIC -1,9 a 4,0 n=598) desde el momento basal, respectivamente.

A semana 41 y semana 97 del HPTN 084, los participantes que recibieron cabotegravir ganaron una mediana de peso de 2,0 kg (RIC 0,0 a 5,0 n=1 151) y 4,0 kg (RIC 0,0 a 8,0 n=216) desde el momento basal, respectivamente; aquellos en los grupos de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)/emtricitabina

(FTC) ganaron una mediana de peso de 1,0 kg (RIC -1,0 a 4,0 n=1 131) y 3,0 kg (RIC-1,0 a 6,0 n=218) desde el momento basal, respectivamente.

#### *Cambios en los valores bioquímicos*

En ambos el HPTN 083 y el HPTN 084, se observó que una proporción similar de participantes de los brazos de cabotegravir y TDF/FTC presentaban niveles elevados de transaminasas hepáticas (ALT/AST) y el máximo incremento después del momento basal fue mayoritariamente de Grado 1 y 2. En el HPTN 083, el número de participantes en los brazos de cabotegravir vs TDF/FTC que experimentaron niveles máximos de ALT de Grado 3 o 4 posteriores al momento basal fueron 40 (2%) vs 44 (2%) y los niveles de AST de Grado 3 o 4 fueron 68 (3%) vs 79 (3%), respectivamente. En el HPTN 084, el número de participantes en los brazos de cabotegravir vs TDF/FTC que experimentaron niveles máximos de ALT de Grado 3 o 4 posteriores al momento basal fueron 12 (< 1%) vs 18 (1%) y los niveles de AST de Grado 3 o 4 fueron 15 (< 1%) vs 14 (< 1%), respectivamente.

Algunos participantes en ambos brazos, cabotegravir y TDF/FTC, tuvieron como reacciones adversas un aumento en los niveles de AST o ALT, lo que dio lugar a la interrupción del producto del estudio. En el HPTN 083, el número de participantes en los grupos de cabotegravir vs TDF/FTC que interrumpieron por aumento de ALT fueron: 29 (1%) vs 31 (1%) y por aumento de AST fueron 7 (< 1%) vs 8 (< 1%), respectivamente. En el HPTN 084, el número de participantes en los grupos de cabotegravir vs TDF/FTC que interrumpieron por aumento de ALT fueron: 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) y no hubo interrupciones por aumento de AST.

#### Adolescentes

Los datos de dos ensayos clínicos multicéntricos abiertos en 64 adolescentes (menores de 18 años y con un peso  $\geq 35$  kg en el reclutamiento) no infectados por VIH, en situación de riesgo y que recibieron cabotegravir, no sugieren nuevos problemas de seguridad en adolescentes en comparación con el perfil de seguridad establecido para los adultos que recibieron cabotegravir para PrEP frente al VIH-1 en los estudios HPTN 083 y HPTN 084.

En base a los datos del análisis a semana 16 del estudio MOCHA en 23 adolescentes infectados por VIH (de al menos 12 años de edad y un peso  $\geq 35$  kg) que recibían terapia antirretroviral combinada, no se identificaron nuevos problemas de seguridad en adolescentes con la incorporación de cabotegravir oral seguido de cabotegravir inyectable (n=8), en comparación con el perfil de seguridad establecido en adultos (ver sección 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Apretude. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al usuario un tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario.

Se sabe que cabotegravir se une en gran medida a proteínas plasmáticas; por lo tanto, es poco probable que la diálisis ayude a eliminar el medicamento del cuerpo. El manejo de la sobredosis con Apretude inyectable debe tener en cuenta la exposición prolongada al medicamento después de una inyección (ver sección 4.4).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidor de la integrasa, código ATC: J05AJ04.

#### Mecanismo de acción

Cabotegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena de la integración de ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Actividad antiviral en cultivo celular*

Cabotegravir mostró actividad antiviral frente a cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje con una concentración media de cabotegravir necesaria para reducir la replicación viral en un 50 por ciento ( $CE_{50}$ ) de 2,22 nM en células mononucleares de sangre periférica (por sus siglas en inglés, PBMCs), 0,74 nM en células 293T y 0,57 nM en células MT-4. Cabotegravir demostró actividad antiviral en cultivo celular frente a un panel de 24 aislados clínicos de VIH-1 (tres de cada subtipo del grupo M: A, B, C, D, E, F, y G, y tres del grupo O) con valores de  $CE_{50}$  que oscilaron entre 0,02 nM y 1,06 nM para VIH-1. Los valores  $CE_{50}$  de cabotegravir frente a tres aislados clínicos de VIH-2 oscilaron entre 0,10 nM y 0,14 nM.

##### *Actividad antiviral en combinación con otros medicamentos antivirales*

Ningún medicamento con actividad anti-VIH inherente fue antagonista de la actividad antirretroviral de cabotegravir (se realizaron evaluaciones *in vitro* en combinación con rilpivirina, lamivudina, tenofovir y emtricitabina).

##### *Resistencia in vitro*

Aislamiento de VIH-1 de tipo salvaje y actividad frente a cepas resistentes: durante el pasaje a lo largo de 112 días de la cepa de laboratorio VIH-1 IIIB no se observaron virus con un incremento en la  $CE_{50}$  de cabotegravir de >10 veces. Tras el pasaje de VIH-1 de tipo salvaje (con el polimorfismo T124A) en presencia de cabotegravir emergieron las siguientes mutaciones en la integrasa (IN): Q146L (rango de *Fold Change* [FC]=1,3-4,6), S153Y (rango de FC=2,8-8,4) e I162M (FC=2,8). Como se señala anteriormente, la detección de T124A es la selección de una variante minoritaria preexistente sin sensibilidad diferencial a cabotegravir. Durante el pasaje de VIH-1 de tipo salvaje NL-432 no se seleccionaron sustituciones de aminoácidos en la región de la integrasa en presencia de 6,4 nM de cabotegravir a Día 56.

De entre los mutantes múltiples, el mayor FC lo presentaron los mutantes que contenían Q148K o Q148R. E138K/Q148H resultó en una disminución de 0,92 veces en la sensibilidad a cabotegravir, pero E138K/Q148R resultó en una disminución de 12 veces en la sensibilidad y E138K/Q148K resultó en una disminución de 81 veces en la sensibilidad a cabotegravir. G140C/Q148R y G140S/Q148R dieron como resultado una disminución de 22 y 12 veces en la sensibilidad a cabotegravir respectivamente. Si bien N155H no alteró la sensibilidad a cabotegravir, N155H/Q148R resultó en una disminución de 61 veces en la sensibilidad a cabotegravir. Otros mutantes múltiples, que resultaron en una FC de entre 5 y 10, son: T66K/L74M (FC=6,3); G140S/Q148K (FC=5,6); G140S/Q148H (FC=6,1) y E92Q/N155H (FC=5,3).

## *Resistencia in vivo*

### *HPTN 083*

En el análisis primario del estudio HPTN 083, se produjeron 13 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir y 39 infecciones incidentes en el brazo de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC). En el brazo de cabotegravir, 5 de las infecciones incidentes ocurrieron mientras los participantes estaban recibiendo inyecciones de cabotegravir PrEP, 4 de los participantes recibieron las inyecciones en el momento pautado y 1 participante recibió una inyección fuera del calendario pautado. Cinco de las infecciones incidentes ocurrieron  $\geq 6$  meses después de la última dosis inyectada de cabotegravir PrEP. Tres de las infecciones incidentes ocurrieron durante el periodo de inducción oral con cabotegravir.

Se intentó realizar el genotipado y fenotipado del VIH en la primera visita con carga viral del VIH  $> 500$  copias/ml. De las 13 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir, 4 participantes tuvieron mutaciones de resistencia a inhibidores de integrasa (INI). En el brazo TDF/FTC, de los 4 participantes con resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) (incluyendo 3 que tuvieron resistencias a múltiples clases) 3 tuvieron la M184V/I y uno la K65R.

Ninguno de los 5 participantes que se infectaron tras una interrupción prolongada de la administración de cabotegravir ( $\geq 6$  meses después de la última dosis inyectada de cabotegravir PrEP) tuvieron mutaciones de resistencia a INI. No se pudo obtener el genotipo ni el fenotipo de uno de los 5 participantes, dado que solo tenía 770 copias/ml de ARN del VIH-1. El fenotipo de la integrasa no se pudo obtener para uno de los 4 participantes restantes. Los 3 participantes restantes conservaron la sensibilidad a todos los INI.

Tres participantes se infectaron durante la fase de inducción oral, antes de recibir las inyecciones de cabotegravir. Un participante con niveles plasmáticos de cabotegravir indetectables no tuvo mutaciones de resistencia a INI y mantuvo la sensibilidad a todos los INI. Dos participantes con concentraciones plasmáticas de cabotegravir detectables tuvieron mutaciones de resistencia a INI. El primer participante tuvo las mutaciones de resistencia a INI E138E/K, G140G/S, Q148R y E157Q. El fenotipo de la integrasa no se pudo obtener. El segundo participante tuvo las mutaciones de resistencia a INI E138A y Q148R. El fenotipo mostró que este virus fue resistente a cabotegravir (FC=5,92) pero sensible a dolutegravir (FC=1,69).

Cinco participantes adquirieron VIH-1, a pesar de que 4 participantes recibieran a tiempo las inyecciones de cabotegravir y un participante recibiera una inyección fuera del calendario pautado. Dos participantes tenían cargas virales demasiado bajas para ser analizadas. El tercer participante no tuvo mutaciones de resistencia a INI en la primera visita virémica (semana 17) pero tuvo R263K después de 112 y 117 días. Aunque no se pudo determinar el fenotipo 112 días después, el fenotipo del día 117 mostró que este virus era sensible tanto a cabotegravir (FC=2,32) como a dolutegravir (FC=2,29). El cuarto participante tuvo las mutaciones de resistencia a INI G140A y Q148R. El fenotipo mostró resistencia a cabotegravir (FC=13) pero sensibilidad a dolutegravir (FC=2,09). El quinto participante no tuvo mutaciones de resistencia a INI.

A parte de las 13 infecciones incidentes, un participante más estaba infectado por VIH-1 en el reclutamiento y no tenía mutaciones de resistencia a INI en aquel momento. Sin embargo, 60 días después, se detectaron las mutaciones de resistencia a INI E138K y Q148K. No se pudo obtener el fenotipo.

Después del análisis primario, se realizaron más test virológicos de forma retrospectiva para caracterizar mejor el momento de las infecciones incidentes por VIH. Como resultado, se determinó que una de las 13 infecciones incidentes en un participante que recibió a tiempo las inyecciones de cabotegravir resultó ser una infección prevalente.

### *HPTN 084*

En el análisis primario del estudio HPTN 084, hubo 4 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir y 36 infecciones incidentes en el brazo TDF/FTC.

En el brazo de cabotegravir, 2 infecciones incidentes ocurrieron mientras las participantes estaban recibiendo inyecciones, una participante recibió 3 inyecciones de cabotegravir más tarde de la fecha programada y ambas fueron no-adherentes a cabotegravir oral.

Dos infecciones incidentes ocurrieron después de la última dosis oral de cabotegravir, ambas participantes fueron no-adherentes a cabotegravir oral. La primera visita con test de VIH positivo ocurrió aproximadamente 11 semanas después del reclutamiento para una participante y 57 semanas después del reclutamiento para la otra.

El genotipado del VIH se intentó determinar en la primera visita con carga viral del VIH > 500 c/ml (primera visita virémica). Se dispuso de resultados de genotipado del VIH en 3 de las 4 participantes del brazo de cabotegravir. No se detectaron mutaciones principales de resistencia a INI.

Se dispuso de resultados de genotipado del VIH en 33 de las 36 infecciones incidentes en el grupo TDF/FTC. Una participante tuvo una mutación principal de ITIAN(M184V), participante también tuvo resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) con la mutación K103N. Otras nueve participantes tuvieron resistencia ITINN (7 tuvieron K103N, sola o junto a E138A o P225H, 1 tuvo solo K101E, 1 tuvo solo E138K).

Después del análisis primario, se realizaron más test virológicos de forma retrospectiva para caracterizar mejor el momento de las infecciones por VIH-1. Como resultado, se determinó que 1 de las 4 infecciones incidentes por VIH-1 en participantes que recibieron cabotegravir, era una infección prevalente.

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de cabotegravir para PrEP se ha evaluado en dos estudios aleatorizados (1:1), doble ciego, multicéntricos, de dos brazos y controlados. La eficacia de cabotegravir se comparó con la toma oral diaria de TDF/FTC.

Los participantes aleatorizados a recibir cabotegravir iniciaron la inducción oral con una dosificación de un comprimido de 30 mg de cabotegravir y un placebo oral de TDF/FTC al día, durante un máximo de 5 semanas, seguido de una inyección intramuscular (IM) de cabotegravir (una inyección de 600 mg, en los meses 1, 2 y posteriormente cada 2 meses, junto con un comprimido placebo al día). Los participantes aleatorizados a recibir TDF/FTC iniciaron TDF 300 mg/FTC 200mg oral y placebo oral de cabotegravir durante un máximo de 5 semanas, seguido de TDF 300 mg/FTC 200 mg oral diario y una inyección (IM) de placebo de cabotegravir (3 ml, 20% emulsión lipídica inyectable en los meses 1, 2 y posteriormente cada 2 meses).

### *HPTN 083*

En HPTN 083, un estudio doble ciego de no inferioridad, 4.566 hombres cisgénero y mujeres transgénero que practican sexo con hombres, se aleatorizaron 1:1 a recibir cabotegravir (n=2 281) o TDF/FTC (n=2 285) como medicamento de estudio ciego hasta la semana 153.

A nivel basal, la mediana de edad de los participantes fue de 26 años, 12% mujeres transgénero, 72% no caucásicos, 67% tenían < 30 años y < 1% eran mayores de 60 años.

La variable principal fue la tasa de infecciones por VIH incidentes entre los participantes aleatorizados a cabotegravir oral y cabotegravir inyectable comparado con TDF/FTC oral (corregida para una parada temprana). El análisis primario demostró la superioridad de cabotegravir comparado con TDF/FTC con una reducción del riesgo de adquirir una infección por VIH incidente del 66%, hazard ratio (IC 95%) 0,34 (0,18 a 0,62), test adicionales revelaron que una de las infecciones en el brazo de

cabotegravir era prevalente, suponiendo por tanto una reducción del 69% en el riesgo de infección incidente respecto a TDF/FTC (ver Tabla 5).

**Tabla 5 Variable de eficacia principal: Comparación de las tasas de infecciones por VIH incidentes durante la fase aleatorizada en el HPTN 083 (mITT, ampliación de test virológicos de forma retrospectiva)**

	<b>Cabotegravir (N=2 278)</b>	<b>TDF/FTC (N=2 281)</b>	<b>Valor de p para superioridad</b>
Personas-año	3 211	3 193	
Infecciones por VIH-1 incidentes (tasa de incidencia por 100 personas-año)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,31 (0,16 a 0,58)		p=0,0003

<sup>1</sup>Tras el análisis primario, se realizaron más test virológicos de forma retrospectiva para mejorar la caracterización del momento de las infecciones por VIH. Como resultado, una de las 13 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir resultó ser una infección prevalente. La *hazard ratio* original (IC 95%) del análisis primario es 0,34 (0,18 a 0,62).

Los resultados de todos los análisis de subgrupos fueron consistentes con el efecto protector general, con una tasa menor de infecciones por VIH-1 incidentes observadas para los participantes aleatorizados al brazo de cabotegravir en comparación con los participantes aleatorizados al brazo de TDF/FTC (ver Tabla 6).

**Tabla 6 Tasa de infecciones por VIH-1 incidentes por subgrupo en el HPTN 083 (mITT, ampliación de test virológicos de forma retrospectiva)**

<b>Subgrupo</b>	<b>Cabotegravir incidencia por 100 personas-año</b>	<b>Cabotegravir personas-año</b>	<b>TDF/FTC incidencia por 100 personas-año</b>	<b>TDF/FTC personas-año</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
<b>Edad</b>					
< 30 años	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15 a 0,59)
≥ 30 años	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08 a 1,84)
<b>Género</b>					
HSH	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16 a 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08 a 1,56)
<b>Raza (EEUU)</b>					
Negra	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09 a 0,76)
No Negra	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00 a 2,80)
<b>Región</b>					
EEUU	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07 a 0,60)
América Latina	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 (0,17 a 1,35)



Asia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08 a 1,82)
África	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06 a 6,50)

HSH = Hombres cisgénero que tiene sexo con hombres

MTG = Mujeres transgénero que tiene sexo con hombres

#### HPTN-084

En el HPTN 084, un estudio doble ciego de superioridad, 3 224 mujeres cisgénero se aleatorizaron 1:1 y recibieron cabotegravir (n=1 614) o TDF/FTC (n=1 610) como medicamento de estudio ciego hasta la Semana 153.

A nivel basal, la mediana de edad de las participantes fue de 25 años, > 99% fueron no blancas, > 99% fueron mujeres cisgénero y 49% tenían < 25 años de edad, con una edad máxima de 45 años.

La variable principal fue la tasa de infecciones por VIH incidentes entre las participantes aleatorizadas a cabotegravir oral y cabotegravir inyectable comparado con TDF/FTC oral (corregida para una parada temprana). El análisis primario demostró la superioridad ( $p < 0,0001$ ) de cabotegravir comparado con TDF/FTC con una reducción del 88% en el riesgo de adquirir una infección por VIH incidente, *hazard ratio* (IC 95%) 0,12 (0,05 a 0,31), test adicionales revelaron que 1 de las infecciones en el brazo de cabotegravir era prevalente, suponiendo por tanto una reducción del 90% en el riesgo de infección incidente respecto a TDF/FTC (ver Tabla 7).

**Tabla 7 Variable principal de eficacia en el HPTN 084: Comparación de las tasas de infecciones por VIH incidentes durante la fase aleatorizada (mITT, ampliación de test virológicos de forma retrospectiva)**

	<b>Cabotegravir (N=1 613)</b>	<b>TDF/FTC (N=1 610)</b>	<b>Valor de p para superioridad</b>
Personas-año	1 960	1 946	
Infecciones por VIH-1 incidentes (tasa de incidencia por 100 personas-año)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,10 (0,04 a 0,27)		$p < 0,0001$

<sup>1</sup>Tras el análisis primario, se realizaron más test virológicos de forma retrospectiva para mejorar la caracterización del momento de las infecciones por VIH. Como resultado, una de las 4 infecciones incidentes en las participantes que recibieron cabotegravir resultó ser una infección prevalente. La *hazard ratio* original corregida para parada temprana (95%) del análisis primario es 0,12 (0,05 a 0,31).

Los resultados de los análisis de subgrupos previamente planificados fueron consistentes con el efecto protector general, con una tasa menor de infecciones por VIH-1 incidentes observadas para las participantes aleatorizadas al brazo de cabotegravir en comparación con las participantes aleatorizadas al brazo de TDF/FTC (ver Tabla 8).

**Tabla 8 Tasa de infecciones por VIH-1 incidentes por subgrupo en el HPTN 084 (mITT, ampliación de test virológicos retrospectiva)**

Subgrupo	Cabotegravir incidencia por 100 personas-año	Cabotegravir personas-año	TDF/FTC incidencia por 100 personas-año	TDF/FTC personas- año	HR (IC 95%)
<b>Edad</b>					
< 25 años	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03 a 0,46)
≥ 25 años	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02 a 0,49)
<b>IMC</b>					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04 a 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00 a 0,93)

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Apretude inyectable en niños menores de 12 años, en la prevención de la infección por VIH-1.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (PK) de cabotegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad PK de cabotegravir es entre moderada y alta. En sujetos infectados por el VIH que participaron en estudios de Fase III, el %CVb entre sujetos para la  $C_{\text{tau}}$  osciló entre 39% y 48%. Se observó mayor variabilidad intersujeto con la administración de una dosis única de cabotegravir inyectable de acción prolongada, que oscilaba entre 65% hasta 76%.

**Tabla 9 Parámetros farmacocinéticos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día, y las inyecciones intramusculares de iniciación y de continuación cada 2 meses en adultos**

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Inducción oral <sup>3</sup> (Opcional)	30 mg una vez al día	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Inyección inicial <sup>4</sup>	600 mg dosis inicial IM	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Inyección cada 2 meses <sup>5</sup>	600 mg cada 2 meses IM	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

<sup>1</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en estimaciones post-hoc individuales de modelos PK poblacionales para sujetos en los estudios de Fase III de cabotegravir en tratamiento.

<sup>2</sup> tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral; 1 mes para las inyecciones iniciales o 2 meses para las inyecciones cada 2 meses de la suspensión inyectable de liberación prolongada.

<sup>3</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la inducción oral representan el estado estacionario.

<sup>4</sup> Los valores de C<sub>max</sub> de la inyección inicial reflejan principalmente la dosificación oral porque la inyección inicial se administró el mismo día que la última dosis oral; sin embargo, los valores de AUC<sub>(0-tau)</sub> y C<sub>tau</sub> reflejan la inyección inicial. Cuando se administró sin inducción oral a pacientes infectados por VIH (n=110), la media geométrica observada de cabotegravir (percentil 5; 95) C<sub>max</sub> (1 semana después de la inyección inicial) fue 1,89  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (0,438; 5,69) y el C<sub>tau</sub> fue 1,43  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (0,403; 3,90).

<sup>5</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos representan el estado estacionario.

## Absorción

Cabotegravir inyectable exhibe una farmacocinética de absorción limitada porque cabotegravir es lentamente absorbido desde el músculo glúteo hacia la circulación sistémica, resultando en concentraciones plasmáticas sostenidas. Después de una única dosis intramuscular de 600 mg, las concentraciones plasmáticas de cabotegravir son detectables el primer día con una concentración mediana de cabotegravir de 0,290 µg/ml tras 4 horas de la dosis, lo que está por encima de la  $CI_{90}$ -AP *in-vitro* de 0,166 µg/ml, y alcanza la concentración de plasma máxima con una mediana de  $T_{max}$  de 7 días. Se alcanzan las concentraciones objetivo después de la inyección intramuscular (IM) inicial (ver Tabla 9). Se ha detectado cabotegravir en plasma hasta 52 semanas o más, tras la administración de una única inyección.

## Distribución

Cabotegravir se une en gran medida (aproximadamente > 99%) a las proteínas plasmáticas humanas, según los datos *in vitro*. Tras la administración de comprimidos orales, el volumen de distribución oral aparente medio ( $V_z/F$ ) en plasma fue de 12,3 l. En humanos, la estimación del  $V_c/F$  de cabotegravir en plasma fue de 5,27 l y el  $V_p/F$  fue de 2,43 l. Estas estimaciones de volumen, junto con la suposición de una  $F$  alta, sugieren cierta distribución de cabotegravir hacia el espacio extracelular.

Cabotegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino, después de una única inyección IM de 600 mg, como se observa en un estudio con participantes sanos ( $n=15$ ). La mediana de las concentraciones de cabotegravir en el Día 3 (la muestra de tejido PK más temprana) fue de 0,49 µg/ml en tejido cervical, 0,29 µg/ml en fluido cervicovaginal, 0,37 µg/ml en tejido vaginal, 0,32 µg/ml en tejido rectal y 0,69 µg/ml en fluido rectal, lo que está por encima del PA-IC90 *in vitro*.

*In vitro*, cabotegravir no fue sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 o transportador de cationes orgánicos (OCT1).

## Biotransformación

Cabotegravir se metaboliza principalmente por la UGT1A1 con un componente menor de la UGT1A9. Cabotegravir es el compuesto circulante predominante en plasma, representando >90% del radiocarbono total plasmático. Tras su administración oral en humanos, cabotegravir se elimina principalmente a través del metabolismo; la eliminación renal de cabotegravir inalterado es baja (< 1% de la dosis). El cuarenta y siete por ciento del total de la dosis oral se excreta como cabotegravir inalterado por las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe a fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado glucurónico, que puede ser degradado aún más para formar el compuesto original en la luz intestinal. Se observó que cabotegravir estaba presente en muestras de bilis duodenal. El metabolito glucurónico también estuvo presente en algunas, pero no en todas las muestras de bilis duodenal. El veintisiete por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, principalmente como el metabolito glucurónico (el 75% de la radioactividad urinaria, el 20% de la dosis total).

Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, y UGT2B17, P-gp, BCRP, bomba de exportación de sales biliares (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de expulsión de toxinas y multifármaco (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4.

## Eliminación

La semivida aparente media de la fase terminal de cabotegravir está limitada por la tasa de absorción y se estima que se encuentra entre 5,6 y 11,5 semanas tras una única inyección IM. Esta semivida

aparente, significativamente más prolongada en comparación con la oral, refleja la eliminación desde el lugar de inyección hacia la circulación sistémica. El CL/F aparente fue de 0,151 l/h.

### Linealidad/No linealidad

La exposición plasmática a cabotegravir aumenta proporcional o ligeramente menos que proporcionalmente a la dosis, tras inyección IM única y repetida con dosis que oscilan entre 100 y 800 mg.

### Polimorfismos

En un metaanálisis de ensayos con participantes sanos e infectados por el VIH, los participantes infectados por el VIH con genotipos de la UGT1A1 que confieren un metabolismo deficiente de cabotegravir, tuvieron un aumento medio de 1,2 veces del AUC,  $C_{max}$  y  $C_{tau}$  de cabotegravir en el estado estacionario tras la administración de una inyección de acción prolongada, en comparación con sujetos con genotipos asociados a un metabolismo normal a través de UGT1A1. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. No se requiere un ajuste de dosis en usuarios con polimorfismos UGT1A1.

### Poblaciones especiales

#### *Género*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el género tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir. Además, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en las concentraciones de cabotegravir plasmático en el estudio por género HPTN 083 en función del género, incluyendo hombres cisgénero y mujeres transgénero con o sin uso de terapia hormonal de afirmación de género. Por tanto, no es necesario el ajuste de dosis en función del género.

#### *Raza*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que la raza tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función de la raza.

#### *Índice de masa corporal (IMC)*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el IMC tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función del IMC.

#### *Adolescentes*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cabotegravir no revelaron diferencias clínicamente relevantes en exposición entre los adolescentes infectados por el VIH y los participantes adultos infectados y no infectados por el VIH del programa de desarrollo de cabotegravir, por tanto, no es necesario el ajuste de dosis en adolescentes que pesen  $\geq 35$  kg.

**Tabla 10 Parámetros farmacocinéticos previstos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día, y de las inyecciones intramusculares iniciales y de continuación cada 2 meses, en adolescentes de 12 a < 18 años ( $\geq 35$  kg)**

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> (µg·h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>tau</sub> (µg/ml)
Inducción oral <sup>3</sup> (Opcional)	30 mg una vez al día	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Inyección inicial <sup>4</sup>	600 mg dosis inicial IM	2 123 (881; 4 938)	11,2 (5,63;21,5)	1,84 (0,64;4,52)
Inyección cada 2 meses <sup>5</sup>	600 mg cada 2 meses IM	4 871 (2 827; 8 232)	7,23 (3,76;14,1)	2,01 (0,64;4,73)

<sup>1</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en simulaciones de modelos PK poblacionales en una población virtual de adolescentes infectados por el VIH-1 con un peso de 35-156 kg.

<sup>2</sup> tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral; 1 mes para las inyecciones iniciales, 2 meses para las inyecciones IM cada 2 meses de la suspensión inyectable de liberación prolongada.

<sup>3</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la inducción oral representan el estado estacionario.

<sup>4</sup> Los valores de C<sub>max</sub> de la inyección inicial reflejan principalmente la dosificación oral porque la inyección inicial se administró el mismo día que la última dosis oral; sin embargo, los valores de AUC<sub>(0-tau)</sub> y C<sub>tau</sub> reflejan la inyección inicial.

<sup>5</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos representan el estado estacionario.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cabotegravir no revelaron que la edad tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir. Los datos farmacocinéticos de cabotegravir en sujetos de >65 años de edad son limitados.

#### *Insuficiencia renal*

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr<30 ml/min y que no estén en diálisis) y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia renal de leve a grave (que no estén en diálisis). No se ha estudiado cabotegravir en usuarios en diálisis.

#### *Insuficiencia hepática*

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B en la escala de Child-Pugh). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C en la escala de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de cabotegravir.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Carcinogénesis y mutagénesis

Cabotegravir no fue mutagénico o clastogénico en ensayos *in vitro* en bacterias y cultivos de células de mamíferos, ni en ensayos *in vivo* de micronúcleos en roedores. Cabotegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones ni en ratas.

## Estudios de toxicología para la reproducción

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras en ratas tratadas con cabotegravir a dosis orales de hasta 1 000 mg/kg/día (> 20 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada [MRHD, por sus siglas en inglés] de 30 mg/día por vía oral).

En un estudio de desarrollo embriofetal no se produjeron resultados adversos en el desarrollo tras la administración oral de cabotegravir a conejas preñadas hasta una dosis tóxica materna de 2 000 mg/kg/día (0,66 veces la exposición en humanos a la MRHD oral) o en ratas preñadas a dosis de hasta 1 000 mg/kg/día (> 30 veces la exposición en humanos a la MRHD oral). En ratas, se observaron alteraciones en el crecimiento fetal (disminución del peso corporal) a 1 000 mg/kg/día. Los estudios en ratas preñadas mostraron que cabotegravir atraviesa la placenta y puede detectarse en el tejido fetal.

En estudios prenatales y posnatales (PPN) en ratas, cabotegravir indujo de forma reproducible un inicio retardado del parto y un aumento en el número de mortinatos y mortalidad neonatal a dosis orales de 1 000 mg/kg/día (> 30 veces la exposición en humanos a la MRHD oral). Una dosis más baja de 5 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición en humanos a la MRHD oral) de cabotegravir no se asoció con un parto tardío o mortalidad neonatal. En estudios con conejos y ratas, no hubo ningún efecto sobre la supervivencia cuando los fetos nacieron por cesárea. Dada la relación de exposición, se desconoce la relevancia para los seres humanos.

## Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de cabotegravir en estudios de toxicidad de dosis repetidas por vía oral en ratas (26 semanas) y en monos (39 semanas). No hubo efectos adversos relacionados con el fármaco en ratas ni en monos que tomaban cabotegravir por vía oral en dosis de hasta 1 000 mg/kg/día o 500 mg/kg/día, respectivamente.

En un estudio de toxicidad en monos de 14 y 28 días, se observaron efectos gastrointestinales (GI) (pérdida de peso corporal, emesis, heces sueltas/acuosas y deshidratación de moderada a grave) y fueron el resultado de la administración local del fármaco (oral) y no de toxicidad sistémica.

En un estudio de 3 meses en ratas, cuando se administró cabotegravir mediante inyección subcutánea (SC) mensual (hasta 100 mg/kg/dosis); inyección IM mensual (hasta 75 mg/kg/dosis) o inyección SC semanal (100 mg/kg/dosis), no se observaron efectos adversos ni nuevas toxicidades en órganos diana (a exposiciones > 49 veces la exposición en humanos a la MRHD de dosis IM de 600 mg).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Polisorbato 20 (E432)  
Macrogol (E1521)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial sin abrir

3 años

### Periodo de validez en jeringa

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 2 horas a 25°C.

Una vez la suspensión se ha introducido en la jeringa, la inyección se debe administrar lo antes posible, aunque puede conservarse en la jeringa hasta 2 horas. Si se superan las 2 horas, desechar el medicamento, la jeringa y la aguja. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

#### Vial sin abrir

No congelar.

#### Medicamento en suspensión en la jeringa

No conservar a más de 25°C (ver sección 6.3).

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación**

Vial de vidrio de tipo I topacio de 3 ml, con tapón de goma de bromobutilo y un sello de aluminio gris con una tapa abatible de plástico naranja.

Tamaño de envase de 1 vial o 25 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Sujete el vial con firmeza y agítelo enérgicamente durante 10 segundos completos. Invierta el vial y compruebe la resuspensión. Debe de tener un aspecto uniforme. Si la suspensión no es uniforme, vuelva a agitar el vial. Es normal ver pequeñas burbujas de aire.

Las instrucciones completas para el uso y manejo de Apretude inyectable se proporcionan en el prospecto (ver las Instrucciones de uso).

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1760/002

EU/1/23/1760/003

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: {DD/mes/AAAA}>

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

<{MM/AAAA}>

<{DD/MM/YYYY}>

<{DD/mes/AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>)>.



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apretude 30 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene cabotegravir sódico equivalente a 30 mg de cabotegravir.

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 155 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, blancos, ovalados (aproximadamente 8,0 mm por 14,3 mm), grabados con 'SV CTV' en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Apretude está indicado, en combinación con prácticas sexuales más seguras, para la profilaxis preexposición (PrEP) con el fin de reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida por vía sexual en adultos y adolescentes que pesen al menos 35 kg, expuestos a alto riesgo (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1). Apretude oral puede ser utilizado para:

- inducción oral para evaluar la tolerabilidad de Apretude antes de la administración de cabotegravir inyectable de liberación prolongada.
- PrEP oral para personas que no podrán recibir la dosis planificada de cabotegravir inyectable.

### 4.2 Posología y forma de administración

Apretude debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la PrEP al VIH.

Los usuarios se deben hacer un test de VIH-1 antes de iniciar cabotegravir (ver sección 4.3). Una prueba combinada de antígeno/anticuerpo, así como una prueba basada en el ARN del VIH, deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en ARN del VIH estuviera disponible tras la inyección de cabotegravir. Si no se dispone de una estrategia de diagnóstico combinada que incluya ambos test, el diagnóstico se deberá hacer según las guías locales aplicables.

Antes de iniciar Apretude, los profesionales sanitarios deben seleccionar cuidadosamente a los candidatos que acepten ajustarse al calendario de inyecciones requerido y asesorarles sobre la

importancia de cumplir con las visitas programadas de dosificación para ayudar a reducir el riesgo de adquirir la infección por VIH-1.

El profesional sanitario y el usuario pueden optar por utilizar los comprimidos de cabotegravir como inducción oral antes de comenzar con Apretude inyectable para evaluar la tolerabilidad (ver Tabla 1), o bien pueden decidir administrar directamente las inyecciones de Apretude (consulte la Ficha Técnica de Apretude inyectable).

## Posología

### *Inducción oral*

Cuando se decida emplear una inducción oral, se deben tomar los comprimidos de cabotegravir durante aproximadamente un mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad al cabotegravir (ver sección 4.4). Se debe tomar un comprimido de Apretude 30 mg, una vez al día, con o sin comida.

**Tabla 1 Pautas recomendadas de dosificación**

	<b>Inducción oral</b>
<b>Medicamento</b>	<b>Durante el mes 1</b>
Apretude	30 mg una vez al día

### *Dosificación oral para inyecciones omitidas de cabotegravir*

Si un usuario tiene previsto omitir una visita programada de inyección más de 7 días, puede utilizar Apretude 30 mg comprimidos una vez al día (puente oral), durante un máximo de dos meses, para reemplazar una visita programada de inyección. La primera dosis de puente oral se debe tomar aproximadamente dos meses (+/- 7 días) después de la última inyección de cabotegravir. Para duraciones orales de PrEP superiores a dos meses, se recomienda un régimen alternativo de PrEP.

La dosificación inyectable se debe reanudar el día en que se complete la dosificación oral o dentro de los 3 días siguientes (consulte la Ficha Técnica de Apretude inyectable)

### *Dosis olvidadas*

Si el usuario olvida una dosis de Apretude comprimidos, el usuario debe tomar la dosis olvidada lo antes posible, siempre que la siguiente dosis no sea antes de 12 horas. Si la siguiente dosis es antes de 12 horas, el usuario no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe de reanudar la pauta de dosificación habitual.

### *Vómitos*

Si el usuario vomita dentro de las 4 horas después de la toma del comprimido de Apretude, deberá tomar otro comprimido de Apretude. Si el usuario vomita pasadas más de 4 horas tras la toma de Apretude, el usuario no deberá tomar otra dosis de Apretude hasta la próxima dosis establecida.

## Poblaciones especiales

### *Usuarios de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis en usuarios de edad avanzada. Hay datos limitados disponibles acerca del uso de cabotegravir en usuarios de 65 años de edad en adelante (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B en la escala de Child-Pugh). No se ha estudiado cabotegravir en usuarios con insuficiencia hepática grave (clase C en la escala de Child-Pugh, [ver sección 5.2]).

Si se administra a un usuarios con insuficiencia hepática grave, cabotegravir se debe usar con precaución.

### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr <30 ml/min y que no estén en diálisis [ver sección 5.2]). No se ha estudiado cabotegravir en usuarios con enfermedad renal en etapa terminal que reciben terapia de reemplazo renal. Como cabotegravir presenta una alta afinidad a proteínas, superior al 99%, no se espera que la diálisis altere la exposición a cabotegravir. Si se administra a un usuarios en terapia de reemplazo renal, cabotegravir se debe usar con precaución.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabotegravir en niños y adolescentes con un peso menor a 35 kg. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Usuarios con serología de VIH-1 desconocida o positiva (ver secciones 4.2 y 4.4).

Uso concomitante junto con rifampicina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína o fenobarbital (ver sección 4.5).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1

Apretude puede no ser siempre efectivo en la prevención de la infección por el VIH-1 (ver sección 5.1). Las concentraciones de cabotegravir asociadas con una actividad antiviral significativa (> 4x la concentración inhibitoria del 90% (CI90) ajustada a proteínas, CI90-AP, ver sección 5.2) se alcanzan y se mantienen durante las horas posteriores al inicio de la inducción oral. Se desconoce el tiempo exacto desde que se inicia Apretude para PrEP del VIH-1 hasta que se obtiene la máxima protección frente al VIH-1.

Apretude se debe utilizar para la PrEP como parte de una estrategia general para la prevención de la infección por el VIH-1 que incluya el uso de otras medidas de prevención frente al VIH-1 (por ejemplo, conocimiento de la serología de VIH-1, realización de pruebas regulares para otras infecciones de transmisión sexual, uso de condón).

Apretude solo se debe utilizar para reducir el riesgo de infección por VIH-1 en usuarios confirmados como VIH negativos (ver sección 4.3). Se debe volver a confirmar que los usuarios son negativos frente al VIH de manera regular. Una prueba combinada de antígeno/anticuerpo, así como una prueba basada en el ARN del VIH, deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en el ARN del VIH está disponible después de la toma oral. Si no se dispone de una estrategia de pruebas combinadas que incluya ambas, las pruebas deberán seguir las guías locales aplicables, mientras se toma Apretude.

Si aparecen síntomas clínicos compatibles con una infección vírica aguda y se sospecha de exposiciones recientes (< 1 mes) al VIH-1, se debe volver a confirmar la serología de VIH-1.

### Riesgo potencial de resistencia

Existe un riesgo potencial de desarrollar resistencia a cabotegravir si un usuario se infecta por VIH-1 tanto antes de tomar, mientras toma Apretude o tras la interrupción del tratamiento con cabotegravir.

Para minimizar este riesgo, es esencial confirmar su serología negativa de VIH-1 de manera regular. Una prueba combinada de antígeno/anticuerpo, así como una prueba basada en el ARN del VIH, deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en el ARN del VIH está disponible después de la toma oral. Si no se dispone de una estrategia de pruebas combinadas que incluya ambas, las pruebas deberán seguir las guías locales aplicables.

Los usuarios que hayan sido diagnosticados de VIH-1 deberán comenzar un tratamiento antirretroviral (TAR) inmediatamente.

Apretude, por sí solo, no constituye una pauta completa para el tratamiento del VIH-1, de hecho han emergido mutaciones de resistencia frente al VIH-1 en algunos usuarios con infección por VIH-1 no detectada, mientras estaban tomando Apretude.

Se deben considerar otras formas alternativas de PrEP tras la interrupción de cabotegravir para aquellos usuarios que sigan estando en riesgo de infección por el VIH e iniciarse dentro de los 2 meses posteriores a la última inyección de cabotegravir.

### Importancia de la adherencia

Se debe aconsejar periódicamente a los usuarios que se adhieran estrictamente a la pauta de dosificación recomendada de inducción oral para reducir el riesgo de infección por el VIH-1 y el potencial desarrollo de resistencia.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en asociación con inhibidores de la integrasa, incluido cabotegravir. Estas reacciones se caracterizaron como erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesiones hepáticas. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Apretude y otros medicamentos sospechosos, si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad (que incluyen, pero no se limitan a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Se debe controlar el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, e iniciar el tratamiento apropiado (ver secciones 4.2 y 4.8).

### Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad en un número limitado de usuarios que recibían cabotegravir con y sin enfermedad hepática conocida preexistente (ver sección 4.8). La administración de cabotegravir en inducción oral se utilizó en los estudios clínicos para ayudar a identificar usuarios que podían tener riesgo de hepatotoxicidad.

Se recomienda hacer un seguimiento clínico y de laboratorio y, si se confirma hepatotoxicidad, se debe interrumpir el tratamiento con Apretude comprimidos y los usuarios deben ser tratados conforme a su estado clínico.

### Adolescentes

Se han notificado ideación suicida e intento de suicidio con cabotegravir, sobre todo en pacientes con enfermedades psiquiátricas preexistentes (ver sección 4.8). Aunque los estudios clínicos no mostraron una mayor incidencia de enfermedades psiquiátricas en adolescentes en comparación con sujetos adultos, dada la vulnerabilidad de la población adolescente, se debe aconsejar a los adolescentes antes de prescribir, y periódicamente mientras se toma Apretude, y ser tratados conforme a su estado clínico.

## Interacción con otros medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir Apretude comprimidos junto con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver sección 4.5).

Se recomienda tomar antiácidos que contengan cationes polivalentes al menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar Apretude comprimidos (ver sección 4.5).

## Excipientes

Los usuarios con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir se metaboliza principalmente por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 y, en menor medida, por la UGT1A9. Se espera que los medicamentos que sean potentes inductores de la UGT1A1 o la UGT1A9, disminuyan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir provocando una falta de eficacia (ver sección 4.3 y Tabla 2 a continuación). En los metabolizadores lentos de UGT1A1, que representan una inhibición clínica máxima de UGT1A1, el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{tau}$  medios de cabotegravir oral aumentaron hasta 1,5 veces (ver sección 5.2). No se recomienda ajustes de dosificación para Apretude en presencia de inhibidores de UGT1A1.

Cabotegravir es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), sin embargo, dada su alta permeabilidad, no se espera alteración en la absorción cuando se administre conjuntamente con inhibidores de la P-gp o la BCRP.

### Efecto de cabotegravir en la farmacocinética de otros medicamentos

*In vivo*, cabotegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4.

*In vitro*, cabotegravir inhibió los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 ( $IC_{50}=0,81 \mu M$ ) y OAT3 ( $IC_{50}=0,41 \mu M$ ). Cabotegravir puede incrementar el AUC de los sustratos OAT1/3 hasta un 80% aproximadamente, por lo que se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente con sustratos de OAT1/3 de estrecho margen terapéutico (p.ej., metotrexato).

En base al perfil de interacción *in vitro* y clínico del fármaco, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales incluyendo inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Los datos de interacción del fármaco que se proporcionan en la Tabla 2 se han obtenido de estudios con cabotegravir oral (el aumento se indica como “↑”, disminución “↓”, sin cambio “↔”, el área bajo la curva de concentración *versus* tiempo “AUC”, la concentración máxima observada “ $C_{max}$ ”, la concentración al final del intervalo de administración “ $C_{\tau}$ ”).

**Tabla 2 Interacciones con otros medicamentos**

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas</b>	<b>Interacción</b> Cambio en la media geométrica (%)	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<i>Medicamentos antirretrovirales</i>		
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etravirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se necesita ajustar la dosis de Apretude comprimidos.
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% Cτ ↑ 14%  Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C <sub>max</sub> ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rilpivirina no cambió significativamente la concentración plasmática de cabotegravir o viceversa. No se necesita ajustar la dosis de Apretude o de rilpivirina cuando se administran conjuntamente.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa la concentración plasmática de cabotegravir, el uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
<i>Antiácidos</i>		
Antiácidos (ej. magnesio, aluminio o calcio)	Cabotegravir ↓	La administración conjunta de suplementos antiácidos tiene el potencial de disminuir la absorción de cabotegravir oral y no se ha estudiado.  Se recomienda que los productos antiácidos que contengan cationes polivalentes, se administren al menos 2 horas antes o 4 horas después de Apretude oral (ver sección 4.4).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 6%	La rifampicina disminuyó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir lo cual es probable que resulte en una pérdida de efecto terapéutico. No se han establecido recomendaciones posológicas para la administración conjunta de Apretude con rifampicina y la administración conjunta de Apretude con rifampicina está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifapentina	Cabotegravir ↓	La rifapentina puede disminuir significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, el uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C <sub>max</sub> ↓ 17% Cτ ↓ 26%	La rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajustar la dosis.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol (EE) y Levonorgestrel (LNG)	EE ↔	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y

	AUC ↑ 2% C <sub>max</sub> ↓ 8% C <sub>τ</sub> ↔ 0%  LNG ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 7%	levonorgestrel a un nivel clínicamente relevante. No se necesita ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se administren conjuntamente con Apretude comprimidos.
--	--	---

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Si una mujer planea quedarse embarazada, se deberán estudiar los beneficios y riesgos de empezar/continuar la PrEP con Apretude.

#### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de cabotegravir en mujeres embarazadas. No se conoce el efecto de cabotegravir durante el embarazo humano.

Cabotegravir no fue teratogénico cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero exposiciones superiores a la dosis terapéutica mostraron toxicidad para la reproducción en animales (ver sección 5.3). No se conoce la relevancia para el embarazo humano.

No se recomienda utilizar Apretude comprimidos durante el embarazo a no ser que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Aunque no se ha confirmado en humanos, se espera que cabotegravir se excrete a través de la leche materna en base a datos en animales.

Se recomienda que las mujeres solo den el pecho si los beneficios esperados justifican el riesgo potencial para el bebé.

#### Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de cabotegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos de cabotegravir sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se debe informar a los usuarios de que se han notificado mareos, somnolencia y fatiga durante el tratamiento con Apretude comprimidos. Al valorar la capacidad de los usuarios para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del usuario y el perfil de reacciones adversas de Apretude comprimidos.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en el estudio clínico HPTN 083 fueron: cefalea (17%) y diarrea (11%).

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en el estudio clínico HPTN 084 fueron: cefalea (23%) y aumento de las transaminasas (19%).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas para cabotegravir fueron identificadas en los estudios clínicos doble ciego de fase III, HPTN 083 y HPTN 084, y los datos poscomercialización. En el HPTN 083, la mediana de tiempo recibiendo producto de estudio ciego fue de 65 semanas y 2 días (desde 1 día a 156 semanas y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 3 231 personas-año. En el HPTN 084, la mediana de tiempo recibiendo producto de estudio ciego fue de 64 semanas y 1 día (desde 1 día a 153 semanas y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 2 009 personas-año.

Las reacciones adversas identificadas para cabotegravir en adultos y adolescentes se incluyen en la Tabla 3 por clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).



**Tabla 3 Lista de reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad* <sup>4</sup>
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Sueños anormales Insomnio Depresión Ansiedad
	Poco frecuentes	Intento de suicidio <sup>4</sup> ; ideación suicida <sup>4</sup> (especialmente en usuarios con una enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Náuseas Dolor abdominal <sup>1</sup> Flatulencias Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción <sup>2</sup>
	Poco frecuentes	Urticaria* <sup>4</sup> Angioedema* <sup>4</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia <sup>3</sup>
	Frecuentes	Fatiga Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de las transaminasas
	Poco frecuentes	Aumento de peso Aumento de bilirrubina en sangre

<sup>1</sup>Dolor abdominal incluye el siguiente término preferente agrupado en MedDRA: dolor abdominal alto y dolor abdominal.

<sup>2</sup>Erupción incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

<sup>3</sup>La pirexia incluye los siguientes términos preferentes agrupados en MedDRA: pirexia y sensación de mucho calor.

<sup>4</sup>Esta reacción adversa se identificó a través de notificación poscomercialización. La categoría de la frecuencia se basa en usuarios expuestos a cabotegravir en estudios clínicos aleatorizados.

\*Consulte la sección 4.4

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Aumento de peso*

A semana 41 y semana 97 del HPTN 083, los participantes que recibieron cabotegravir ganaron una mediana de peso de 1,2 kg (Rango Intercuartílico [RIC] -1,0 a 3,5 n=1 623) y 2,1 kg (RIC -0,9 a 5,9 n=601) desde el momento basal, respectivamente; aquellos en los grupos de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de peso de 0,0 kg (RIC -2,1 a 2,4 n=1 611) y 1,0 kg (RIC -1,9 a 4,0 n=598) desde el momento basal, respectivamente.

A semana 41 y semana 97 del HPTN 084, los participantes que recibieron cabotegravir ganaron una mediana de peso de 2,0 kg (RIC 0,0 a 5,0 n=1 151) y 4,0 kg (RIC 0,0 a 8,0 n=216) desde el momento basal, respectivamente; aquellos en los grupos de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de peso de 1,0 kg (RIC -1,0 a 4,0 n=1 131) y 3,0 kg (RIC -1,0 a 6,0 n=218) desde el momento basal, respectivamente.

### *Cambios en los valores bioquímicos*

En ambos HPTN 083 y HPTN 084, se observó que una proporción similar de participantes de los brazos de cabotegravir y TDF/FTC presentaban niveles elevados de transaminasas hepáticas (ALT/AST) y el máximo incremento después del momento basal fue mayoritariamente de Grado 1 y 2. En el HPTN 083, el número de participantes en los brazos de cabotegravir vs TDF/FTC que experimentaron niveles máximos de ALT de Grado 3 o 4 posteriores al momento basal fueron 40 (2%) vs 44 (2%) y los niveles de AST de Grado 3 o 4 fueron 68 (3%) vs 79 (3%), respectivamente. En el HPTN 084, el número de participantes en los brazos de cabotegravir vs TDF/FTC que experimentaron niveles máximos de ALT de Grado 3 o 4 posteriores al momento basal fueron 12 (< 1%) vs 18 (1%) y los niveles de AST de Grado 3 o 4 fueron 15 (< 1%) vs 14 (< 1%), respectivamente.

Algunos participantes en ambos brazos, cabotegravir y TDF/FTC, tuvieron como reacciones adversas un aumento en los niveles de AST o ALT, lo que dio lugar a la interrupción del producto de estudio. En el HPTN 083, el número de participantes en los grupos de cabotegravir vs TDF/FTC que interrumpieron por aumento de ALT fueron: 29(1%) vs 31(1%) y por aumento de AST fueron 7 (< 1%) vs 8 (< 1%), respectivamente. En el HPTN 084, el número de participantes en los grupos de cabotegravir vs TDF/FTC que interrumpieron por aumento de ALT fueron: 12 (< 1%) vs 15 (< 1%) y no hubo interrupciones por aumento de AST.

## Adolescentes

Los datos de dos ensayos clínicos multicéntricos abiertos en 64 adolescentes (menores de 18 años y un peso  $\geq$  35 kg en el reclutamiento) no infectados por VIH, en situación de riesgo y que recibieron cabotegravir, no sugieren nuevos problemas de seguridad en adolescentes en comparación con el perfil de seguridad establecido para los adultos que recibieron cabotegravir para PrEP frente al VIH-1 en los estudios HPTN 083 y HPTN 084.

En base a los datos del análisis a semana 16 del estudio MOCHA en 23 adolescentes infectados por VIH (de al menos 12 años de edad y un peso  $\geq$ 35 kg) que recibían terapia antirretroviral combinada, no se identificaron nuevos problemas de seguridad en adolescentes con la incorporación de cabotegravir oral seguido de cabotegravir inyectable (n=8), en comparación con el perfil de seguridad establecido en adultos (ver sección 5.1).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Apretude. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al usuario un tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario.

Se sabe que cabotegravir se une en gran medida a proteínas plasmáticas; por lo tanto, es poco probable que la diálisis ayude a eliminar el medicamento del cuerpo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidor de la integrasa, código ATC: J05AJ04.

#### Mecanismo de acción

Cabotegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena de la integración de ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Actividad antiviral en cultivo celular*

Cabotegravir mostró actividad antiviral frente a cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje con una concentración media de cabotegravir necesaria para reducir la replicación viral en un 50 por ciento ( $CE_{50}$ ) de 2,22 nM en células mononucleares de sangre periférica (por sus siglas en inglés, PBMCs), 0,74 nM en células 293T y 0,57 nM en células MT-4. Cabotegravir demostró actividad antiviral en cultivo celular frente a un panel de 24 aislados clínicos de VIH-1 (tres de cada subtipo del grupo M: A, B, C, D, E, F, y G, y tres del grupo O) con valores de  $CE_{50}$  que oscilaron entre 0,02 nM y 1,06 nM para VIH-1. Los valores  $CE_{50}$  de cabotegravir frente a tres aislados clínicos de VIH-2 oscilaron entre 0,10 nM y 0,14 nM.

##### *Actividad antiviral en combinación con otros medicamentos antivirales*

Ningún medicamento con actividad anti-VIH inherente fue antagonista de la actividad antirretroviral de cabotegravir (se realizaron evaluaciones *in vitro* en combinación con rilpivirina, lamivudina, tenofovir y emtricitabina).

##### *Resistencia in vitro*

Aislamiento de VIH-1 de tipo salvaje y actividad frente a cepas resistentes: durante el pasaje a lo largo de 112 días de la cepa de laboratorio VIH-1 IIIB no se observaron virus con un incremento en la  $CE_{50}$  de cabotegravir de >10 veces. Tras el pasaje de VIH-1 de tipo salvaje (con el polimorfismo T124A) en presencia de cabotegravir emergieron las siguientes mutaciones en la integrasa (IN): Q146L (rango de *Fold Change* [FC]=1,3-4,6), S153Y (rango de FC=2,8-8,4) e I162M (FC=2,8). Como se señala anteriormente, la detección de T124A es la selección de una variante minoritaria preexistente sin sensibilidad diferencial a cabotegravir. Durante el pasaje de VIH-1 de tipo salvaje NL-432 no se seleccionaron sustituciones de aminoácidos en la región de la integrasa en presencia de 6,4 nM de cabotegravir a Día 56.

De entre los mutantes múltiples, el mayor FC lo presentaron los mutantes que contenían Q148K o Q148R. E138K/Q148H resultó en una disminución de 0,92 veces en la sensibilidad a cabotegravir, pero E138K/Q148R resultó en una disminución de 12 veces en la sensibilidad y E138K/Q148K resultó en una disminución de 81 veces en la sensibilidad a cabotegravir. G140C/Q148R y G140S/Q148R dieron como resultado una disminución de 22 y 12 veces en la sensibilidad a cabotegravir respectivamente. Si bien N155H no alteró la sensibilidad a cabotegravir, N155H/Q148R resultó en una disminución de 61 veces en la sensibilidad a cabotegravir. Otros mutantes múltiples, que resultaron en

una FC de entre 5 y 10, son: T66K/L74M (FC=6,3); G140S/Q148K (FC=5,6); G140S/Q148H (FC=6,1) y E92Q/N155H (FC=5,3).

### *Resistencia in vivo*

#### *HPTN 083*

En el análisis primario del estudio HPTN 083, se produjeron 13 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir y 39 infecciones incidentes en el brazo de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC). En el brazo de cabotegravir, 5 de las infecciones incidentes ocurrieron mientras los participantes estaban recibiendo inyecciones de cabotegravir PrEP, 4 de los participantes recibieron las inyecciones en el momento pautado y 1 participante recibió una inyección fuera del calendario pautado. Cinco de las infecciones incidentes ocurrieron  $\geq 6$  meses después de la última dosis inyectada de cabotegravir PrEP. Tres de las infecciones incidentes ocurrieron durante el periodo de inducción oral con cabotegravir.

Se intentó realizar el genotipado y fenotipado del VIH en la primera visita con carga viral del VIH  $> 500$  copias/ml. De las 13 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir, 4 participantes tuvieron mutaciones de resistencia a inhibidores de integrasa (INI). En el brazo TDF/FTC, de los 4 participantes con resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) (incluyendo 3 que tuvieron resistencias a múltiples clases) 3 tuvieron la M184V/I y uno la K65R.

Ninguno de los 5 participantes que se infectaron tras una interrupción prolongada de la administración de cabotegravir ( $\geq 6$  meses después de la última dosis inyectada de cabotegravir PrEP) tuvieron mutaciones de resistencia a INI. No se pudo obtener el genotipo ni el fenotipo de uno de los 5 participantes, dado que solo tenía 770 copias/ml de ARN del VIH-1. El fenotipo de la integrasa no se pudo obtener para uno de los 4 participantes restantes. Los 3 participantes restantes conservaron la sensibilidad a todos los INI.

Tres participantes se infectaron durante la fase de inducción oral, antes de recibir las inyecciones de cabotegravir. Un participante con niveles plasmáticos de cabotegravir indetectables no tuvo mutaciones de resistencia a INI y mantuvo la sensibilidad a todos los INI. Dos participantes con concentraciones plasmáticas de cabotegravir detectables tuvieron mutaciones de resistencia a INI. El primer participante tuvo las mutaciones de resistencia a INI E138E/K, G140G/S, Q148R y E157Q. El fenotipo de la integrasa no se pudo obtener. El segundo participante tuvo las mutaciones de resistencia a INI E138A y Q148R. El fenotipo mostró que este virus fue resistente a cabotegravir (FC=5,92) pero sensible a dolutegravir (FC=1,69).

Cinco participantes adquirieron VIH-1, a pesar de que 4 participantes recibieran a tiempo las inyecciones de cabotegravir y un participante recibiera una inyección fuera del calendario pautado. Dos participantes tenían cargas virales demasiado bajas para ser analizadas. El tercer participante no tuvo mutaciones de resistencia a INI en la primera visita virémica (semana 17) pero tuvo R263K después de 112 y 117 días. Aunque no se pudo determinar el fenotipo 112 días después, el fenotipo del día 117 mostró que este virus era sensible tanto a cabotegravir (FC=2,32) como a dolutegravir (FC=2,29). El cuarto participante tuvo las mutaciones de resistencia a INI G140A y Q148R. El fenotipo mostró resistencia a cabotegravir (FC=13) pero sensibilidad a dolutegravir (FC=2,09). El quinto participante no tuvo mutaciones de resistencia a INI.

A parte de las 13 infecciones incidentes, un participante más estaba infectado por VIH-1 en el reclutamiento y no tenía mutaciones de resistencia a INI en aquel momento. Sin embargo, 60 días después, se detectaron las mutaciones de resistencia a INI E138K y Q148K. No se pudo obtener el fenotipo.

Después del análisis primario, se realizaron más test virológicos de forma retrospectiva para caracterizar mejor el momento de las infecciones incidentes por VIH. Como resultado, se determinó que una de las 13 infecciones incidentes en un participante que recibió a tiempo las inyecciones de cabotegravir resultó ser una infección prevalente.

### *HPTN 084*

En el análisis primario del estudio HPTN 084, hubo 4 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir y 36 infecciones incidentes en el brazo TDF/FTC.

En el brazo de cabotegravir, 2 infecciones incidentes ocurrieron mientras las participantes estaban recibiendo inyecciones, una participante recibió 3 inyecciones de cabotegravir más tarde de la fecha programada y ambas fueron no-adherentes a cabotegravir oral.

Dos infecciones incidentes ocurrieron después de la última dosis oral de cabotegravir, ambas participantes fueron no-adherentes a cabotegravir oral. La primera visita con test de VIH positivo ocurrió aproximadamente 11 semanas después del reclutamiento para una participante y 57 semanas después del reclutamiento para la otra.

El genotipado del VIH se intentó determinar en la primera visita con carga viral del VIH > 500 c/ml (primera visita virémica). Se dispuso de resultados de genotipado del VIH en 3 de las 4 participantes del brazo de cabotegravir. No se detectaron mutaciones principales de resistencia a INI.

Se dispuso de resultados de genotipado del VIH en 33 de las 36 infecciones incidentes en el grupo TDF/FTC. Una participante tuvo una mutación principal de ITIAN(M184V), participante también tuvo resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) con la mutación K103N. Otras nueve participantes tuvieron resistencia ITINN (7 tuvieron K103N, sola o junto a E138A o P225H, 1 tuvo solo K101E, 1 tuvo solo E138K).

Después del análisis primario, se realizaron más test virológicos de forma retrospectiva para caracterizar mejor el momento de las infecciones por VIH-1. Como resultado, se determinó que 1 de las 4 infecciones incidentes por VIH-1 en participantes que recibieron cabotegravir, era una infección prevalente.

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de cabotegravir para PrEP se ha evaluado en dos estudios aleatorizados (1:1), doble ciego, multicéntricos, de dos brazos y controlados. La eficacia de cabotegravir se comparó con la toma oral diaria de TDF/FTC.

Los participantes aleatorizados a recibir cabotegravir iniciaron la inducción oral con una dosificación de un comprimido de 30 mg de cabotegravir y un placebo oral de TDF/FTC al día, durante un máximo de 5 semanas, seguido de una inyección intramuscular (IM) de cabotegravir (una inyección de 600 mg, en los meses 1, 2 y posteriormente cada 2 meses, junto con un comprimido placebo al día). Los participantes aleatorizados a recibir TDF/FTC iniciaron TDF 300 mg/FTC 200mg oral y placebo oral de cabotegravir durante un máximo de 5 semanas, seguido de TDF 300 mg/FTC 200 mg oral diario y una inyección (IM) de placebo de cabotegravir (3 ml, 20% emulsión lipídica inyectable en los meses 1, 2 y posteriormente cada 2 meses).

### *HPTN 083*

En HPTN 083, un estudio doble ciego de no inferioridad, 4 566 hombres cisgénero y mujeres transgénero que practican sexo con hombres, se aleatorizaron 1:1 a recibir cabotegravir (n=2 281) o TDF/FTC (n=2 285) como medicamento de estudio ciego hasta la semana 153.

A nivel basal, la mediana de edad de los participantes fue de 26 años, 12% mujeres transgénero, 72% no caucásicos, 67% tenían < 30 años y < 1% eran mayores de 60 años.

La variable principal fue la tasa de infecciones por VIH incidentes entre los participantes aleatorizados a cabotegravir oral y cabotegravir inyectable comparado con TDF/FTC oral (corregida para una parada temprana). El análisis primario demostró la superioridad de cabotegravir comparado con TDF/FTC con una reducción del riesgo de adquirir una infección por VIH incidente del 66%, hazard ratio (IC 95%) 0,34 (0,18 a 0,62), test adicionales revelaron que una de las infecciones en el brazo de

cabotegravir era prevalente, suponiendo por tanto una reducción del 69% en el riesgo de infección incidente respecto a TDF/FTC (ver Tabla 4).

**Tabla 4 Variable de eficacia principal: Comparación de las tasas de infecciones por VIH incidentes durante la fase aleatorizada en el HPTN 083 (mITT, ampliación de test virológicos de forma retrospectiva)**

	<b>Cabotegravir (N=2 278)</b>	<b>TDF/FTC (N=2 281)</b>	<b>Valor de p para superioridad</b>
Personas-año	3 211	3 193	
Infecciones por VIH-1 incidentes (tasa de incidencia por 100 personas-año)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,31 (0,16 a 0,58)		p=0,0003

<sup>1</sup>Tras el análisis primario, se realizaron más test virológicos de forma retrospectiva para mejorar la caracterización del momento de las infecciones por VIH. Como resultado, una de las 13 infecciones incidentes en el brazo de cabotegravir resultó ser una infección prevalente. La *hazard ratio* original (IC 95%) del análisis primario es 0,34 (0,18 a 0,62).

Los resultados de todos los análisis de subgrupos fueron consistentes con el efecto protector general, con una tasa menor de infecciones por VIH-1 incidentes observadas para los participantes aleatorizados al brazo de cabotegravir en comparación con los participantes aleatorizados al brazo de TDF/FTC (ver Tabla 5).

**Tabla 5 Tasa de infecciones por VIH-1 incidentes por subgrupo en el HPTN 083 (mITT, ampliación de test virológicos de forma retrospectiva)**

<b>Subgrupo</b>	<b>Cabotegravir incidencia por 100 personas-año</b>	<b>Cabotegravir personas-año</b>	<b>TDF/FTC incidencia por 100 personas-año</b>	<b>TDF/FTC personas-año</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
<b>Edad</b>					
< 30 años	0,47	2 110	1,66	1 987	0,29 (0,15 a 0,59)
≥ 30 años	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 (0,08 a 1,84)
<b>Género</b>					
HSH	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 (0,16 a 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08 a 1,56)
<b>Raza (EEUU)</b>					
Negra	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09 a 0,76)
No Negra	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00 a 2,80)
<b>Región</b>					
EEUU	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 (0,07 a 0,60)
América Latina	0,49	1 021	1,09	1 011	0,47 (0,17 a 1,35)

Asia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08 a 1,82)
África	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06 a 6,50)

HSH = Hombres cisgénero que tiene sexo con hombres

MTG = Mujeres transgénero que tiene sexo con hombres

#### HPTN-084

En el HPTN 084, un estudio doble ciego de superioridad, 3 224 mujeres cisgénero se aleatorizaron 1:1 y recibieron cabotegravir (n=1 614) o TDF/FTC (n=1 610) como medicamento de estudio ciego hasta la Semana 153.

A nivel basal, la mediana de edad de las participantes fue de 25 años, > 99% fueron no blancas, > 99% fueron mujeres cisgénero y 49% tenían < 25 años de edad, con una edad máxima de 45 años.

La variable principal fue la tasa de infecciones por VIH incidentes entre las participantes aleatorizadas a cabotegravir oral y cabotegravir inyectable comparado con TDF/FTC oral (corregida para una parada temprana). El análisis primario demostró la superioridad ( $p < 0,0001$ ) de cabotegravir comparado con TDF/FTC con una reducción del 88% en el riesgo de adquirir una infección por VIH incidente, hazard ratio (IC 95%) 0,12 (0,05 a 0,31), test adicionales revelaron que 1 de las infecciones en el brazo de cabotegravir era prevalente, suponiendo por tanto una reducción del 90% en el riesgo de infección incidente respecto a TDF/FTC (ver Tabla 6).

**Tabla 6 Variable principal de eficacia en el HPTN 084: Comparación de las tasas de infecciones por VIH incidentes durante la fase aleatorizada (mITT, ampliación de test virológicos de forma retrospectiva)**

	<b>Cabotegravir (N=1 613)</b>	<b>TDF/FTC (N=1 610)</b>	<b>Valor de p para superioridad</b>
Personas-año	1 960	1 946	
Infecciones por VIH-1 incidentes (tasa de incidencia por 100 personas-año)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,10 (0,04 a 0,27)		$p < 0,0001$

<sup>1</sup>Tras el análisis primario, se realizaron más test virológicos de forma retrospectiva para mejorar la caracterización del momento de las infecciones por VIH. Como resultado, una de las 4 infecciones incidentes en las participantes que recibieron cabotegravir resultó ser una infección prevalente. La *hazard ratio* original corregida para parada temprana (95%) del análisis primario es 0,12 (0,05 a 0,31).

Los resultados de los análisis de subgrupos previamente planificados fueron consistentes con el efecto protector general, con una tasa menor de infecciones por VIH-1 incidentes observadas para las participantes aleatorizadas al brazo de cabotegravir en comparación con las participantes aleatorizadas al brazo de TDF/FTC (ver Tabla 7).

**Tabla 7 Tasa de infecciones por VIH-1 incidentes por subgrupo en el HPTN 084 (mITT, ampliación de test virológicos retrospectiva)**

Subgrupo	Cabotegravir incidencia por 100 personas-año	Cabotegravir personas-año	TDF/FTC incidencia por 100 personas-año	TDF/FTC personas- año	HR (IC 95%)
<b>Edad</b>					
< 25 años	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03 a 0,46)
≥ 25 años	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 (0,02 a 0,49)
<b>IMC</b>					
< 30	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 (0,04 a 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00 a 0,93)

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Apretude comprimidos en niños menores de 12 años, en la prevención de la infección por VIH-1.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de cabotegravir es comparable entre sujetos sanos e infectados por el VIH, observándose la misma ADME en todas las poblaciones. La variabilidad PK de cabotegravir es moderada. En estudios de Fase I en sujetos sanos, el %CVb entre sujetos para el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{tau}$  osciló entre 26% y 34%. La variabilidad intrasujeto (%CVw) es menor que la variabilidad entre sujetos.

**Tabla 8 Parámetros farmacocinéticos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día en adultos**

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$C_{tau}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Inducción oral <sup>3</sup>	30 mg una vez al día	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

<sup>1</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en estimaciones post-hoc individuales de modelos PK poblacionales en los estudios de Fase III de cabotegravir en tratamiento.

<sup>2</sup> tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral.

<sup>3</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la inducción oral representan el estado estacionario.

### Absorción

Cabotegravir se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una mediana de  $T_{max}$  a las 3 horas tras la dosis para formulaciones en comprimidos. Con una dosificación de una vez al día, se alcanza el estado estacionario farmacocinético a los 7 días. Cabotegravir se puede administrar con o sin comida. La biodisponibilidad de cabotegravir es independiente del contenido de la comida: comidas con alto contenido en grasa aumentaron el AUC<sub>(0-∞)</sub> en un 14% e incrementaron la  $C_{max}$  en un 14% comparado con la toma en ayunas. Estos incrementos no son clínicamente significativos.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de cabotegravir.

### Distribución

Cabotegravir se une en gran medida (> 99%) a las proteínas plasmáticas humanas, según los datos *in vitro*. Tras la administración de comprimidos orales, el volumen de distribución oral aparente medio ( $V_z/F$ ) en plasma fue de 12,3 l. En humanos, la estimación del  $V_c/F$  de cabotegravir en plasma fue de



5,27 l y el Vp/F fue de 2,43 l. Estas estimaciones de volumen, junto con la suposición de una alta biodisponibilidad, sugieren cierta distribución de cabotegravir hacia el espacio extracelular.

Cabotegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino, después de una única inyección IM de 600 mg, como se observa en un estudio con participantes sanos (n=15). La mediana de las concentraciones de cabotegravir en el Día 3 (la muestra de tejido PK más temprana) fue de 0,49 µg/ml en tejido cervical, 0,29 µg/ml en fluido cervicovaginal, 0,37 µg/ml en tejido vaginal, 0,32 µg/ml en tejido rectal y 0,69 µg/ml en fluido rectal, lo que está por encima del PA-IC90 *in vitro*.

*In vitro*, cabotegravir no fue sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 o transportador de cationes orgánicos (OCT1).

### Biotransformación

Cabotegravir se metaboliza principalmente por la UGT1A1 con un componente menor de la UGT1A9. Cabotegravir es el compuesto circulante predominante en plasma, representando >90% del radiocarbono total plasmático. Tras su administración oral en humanos, cabotegravir se elimina principalmente a través del metabolismo; la eliminación renal de cabotegravir inalterado es baja (< 1% de la dosis). El cuarenta y siete por ciento del total de la dosis oral se excreta como cabotegravir inalterado por las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe a fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado glucurónico, que puede ser degradado aún más para formar el compuesto original en la luz intestinal. Se observó que cabotegravir estaba presente en muestras de bilis duodenal. El metabolito glucurónico también estuvo presente en algunas, pero no en todas las muestras de bilis duodenal. El veintisiete por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, principalmente como el metabolito glucurónico (el 75% de la radioactividad urinaria, el 20% de la dosis total).

Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, y UGT2B17, P-gp, BCRP, bomba de exportación de sales biliares (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de expulsión de toxinas y multifármaco (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4.

### Eliminación

Cabotegravir comprimidos tiene una semivida de eliminación de 41 h y un aclaramiento aparente (CL/F) de 0,21 l por hora.

### Polimorfismos

En un metaanálisis de ensayos con sujetos sanos e infectados por el VIH, los sujetos con genotipos de la UGT1A1 que confieren un metabolismo deficiente de cabotegravir, tuvieron un aumento medio de 1,3 a 1,5 veces del AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>tau</sub> de cabotegravir en el estado estacionario, en comparación con sujetos con genotipos asociados a un metabolismo normal a través de UGT1A1. Estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. No se requiere un ajuste de dosis en sujetos con polimorfismos UGT1A1.

### Poblaciones especiales

#### *Género*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el género tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir. Por tanto, no es necesario el ajuste de dosis en función del género.

### Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que la raza tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función de la raza.

### Índice de masa corporal (IMC)

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron que el IMC tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función del IMC.

### Adolescentes

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cabotegravir no revelaron diferencias clínicamente relevantes en exposición entre los adolescentes infectados por el VIH y los participantes adultos no infectados por el VIH del programa de desarrollo de cabotegravir, por tanto, no es necesario el ajuste de dosis en adolescentes que pesen  $\geq 35$  kg.

**Tabla 9 Parámetros farmacocinéticos previstos tras la administración de cabotegravir oral una vez al día en adolescentes de 12 a < 18 años ( $\geq 35$  kg)**

Fase de dosificación	Régimen de dosificación	Media geométrica (Percentil 5; 95) <sup>a</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Inducción oral <sup>c</sup>	30 mg una vez al día	193 (106; 346)	14,4 (8,02;25,5)	5,79 (2,48;12,6)

<sup>a</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos (PK) se basaron en simulaciones de modelos PK poblacionales en una población virtual de adolescentes infectados por el VIH-1 con un peso de 35-156 kg.

<sup>b</sup> tau es el intervalo de dosificación: 24 horas para la administración oral.

<sup>c</sup> Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la inducción oral representan el estado estacionario.

Las recomendaciones de farmacocinética y dosificación de cabotegravir en usuarios pediátricos menores de 12 años de edad y que pesen menos de 35 kg no se han establecido.

### Pacientes de edad avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cabotegravir no revelaron que la edad tuviera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a cabotegravir. Los datos farmacocinéticos de cabotegravir en sujetos de >65 años de edad son limitados.

### Insuficiencia renal

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min y que no estén en diálisis) y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia renal de leve a grave (que no estén en diálisis). No se ha estudiado cabotegravir en usuarios en diálisis.

### Insuficiencia hepática

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B en la escala de Child-Pugh). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C en la escala de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de cabotegravir.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Carcinogénesis y mutagénesis

Cabotegravir no fue mutagénico o clastogénico en ensayos *in vitro* en bacterias y cultivos de células de mamíferos, ni en ensayos *in vivo* de micronúcleos en roedores. Cabotegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones ni en ratas.

#### Estudios de toxicología para la reproducción

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras en ratas tratadas con cabotegravir a dosis orales de hasta 1 000 mg/kg/día (> 20 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada [MRHD, por sus siglas en inglés] de 30 mg/día por vía oral).

En un estudio de desarrollo embriofetal no se produjeron resultados adversos en el desarrollo tras la administración oral de cabotegravir a conejas preñadas hasta una dosis tóxica materna de 2 000 mg/kg/día (0,66 veces la exposición en humanos a la MRHD oral) o en ratas preñadas a dosis de hasta 1 000 mg/kg/día (> 30 veces la exposición en humanos a la MRHD oral). En ratas, se observaron alteraciones en el crecimiento fetal (disminución del peso corporal) a 1 000 mg/kg/día. Los estudios en ratas preñadas mostraron que cabotegravir atraviesa la placenta y puede detectarse en el tejido fetal.

En estudios prenatales y posnatales (PPN) en ratas, cabotegravir indujo de forma reproducible un inicio retardado del parto y un aumento en el número de mortinatos y mortalidad neonatal a dosis orales de 1 000 mg/kg/día (> 30 veces la exposición en humanos a la MRHD oral). Una dosis más baja de 5 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición en humanos a la MRHD oral) de cabotegravir no se asoció con un parto tardío o mortalidad neonatal. En estudios con conejos y ratas, no hubo ningún efecto sobre la supervivencia cuando los fetos nacieron por cesárea. Dada la relación de exposición, se desconoce la relevancia para los seres humanos.

#### Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de cabotegravir en estudios de toxicidad de dosis repetidas por vía oral en ratas (26 semanas) y en monos (39 semanas). No hubo efectos adversos relacionados con el fármaco en ratas ni en monos que tomaban cabotegravir por vía oral en dosis de hasta 1 000 mg/kg/día o 500 mg/kg/día, respectivamente.

En un estudio de toxicidad en monos de 14 y 28 días, se observaron efectos gastrointestinales (GI) (pérdida de peso corporal, emesis, heces sueltas/acuosas y deshidratación de moderada a grave) y fueron el resultado de la administración local del fármaco (oral) y no de toxicidad sistémica.

En un estudio de 3 meses en ratas, cuando se administró cabotegravir mediante inyección subcutánea (SC) mensual (hasta 100 mg/kg/dosis); inyección IM mensual (hasta 75 mg/kg/dosis) o inyección SC semanal (100 mg/kg/dosis), no se observaron efectos adversos ni nuevas toxicidades en órganos diana (a exposiciones > 49 veces la exposición en humanos a la MRHD de dosis IM de 600 mg).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460)  
Hipromelosa (E464)  
Carboximetilalmidón sódico  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol (E1521)

#### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

#### **6.3 Periodo de validez**

5 años

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos blancos de HDPE [(por sus siglas en inglés), polietileno de alta densidad] dotados con cierres de seguridad de polipropileno a prueba de niños y un precinto de polietileno termosellado por inducción. Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Países Bajos

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1760/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: {DD/mes/AAAA}>

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

<{MM/AAAA}>

<{DD/MM/YYYY}>

<{DD/mes/AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>)>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

### Suspensión inyectable de liberación prolongada

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

### Comprimidos recubiertos con película

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero (Burgos)  
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de APRETUDE en un Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar el contenido y formato de los materiales educativos, incluidos los medios de comunicación, las formas de distribución y cualquier otro aspecto del programa con la Autoridad Nacional Competente.

Para complementar las actividades rutinarias de minimización de riesgos, los materiales educativos están destinados a mitigar los riesgos de seroconversión a VIH, el desarrollo de resistencia y errores de medicación, incluido el incumplimiento del tratamiento en usuarios que reciben APRETUDE, mediante un aumento en la concienciación sobre estos riesgos y proporcionando información orientativa a los prescriptores y a las personas a riesgo.

El TAC garantizará que en cada Estado Miembro en el que APRETUDE esté comercializado, todos los profesionales sanitarios y personas a riesgo que se espere que prescriban y/o utilicen APRETUDE tengan acceso a/se les proporcione el siguiente paquete educativo, que consiste en lo siguiente:

- Guía para prescriptores
- Guía para usuarios a riesgo
- *Checklist* para prescriptores
- Tarjeta recordatoria para los usuarios a riesgo

Se destacan a continuación los mensajes clave de las medidas adicionales de minimización de riesgos para APRETUDE para la profilaxis preexposición (PrEP).

**La guía para prescriptores debe contener los siguientes elementos:**

- Detalles sobre el uso de APRETUDE para PrEP como parte de una estrategia global de prevención de la infección por VIH-1, incluyendo el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (como, p.ej, conocimiento del de la serología de VIH-1, pruebas regulares de otras infecciones de transmisión sexual, uso de condón).
- Recordatorio de que APRETUDE solo se debe de usar para reducir el riesgo de infección por VIH-1 en usuarios confirmados como VIH negativos.
- Se deberá volver a confirmar que los usuarios son VIH negativos en cada visita de inyección previo a la administración de APRETUDE para PrEP.
- Si aparecen síntomas clínicos compatibles con una infección vírica aguda y se sospecha de exposiciones recientes (< 1 mes) a VIH-1, se debe volver a confirmar la serología de VIH-1.
- Detalles sobre el riesgo potencial de desarrollar resistencias a APRETUDE si un usuario se infecta por VIH-1 antes, o mientras recibe APRETUDE, o tras la interrupción de APRETUDE.
- La importancia de iniciar TAR en el caso infección por VIH-1 en usuarios en los que se sospeche o confirme un diagnóstico de VIH-1.
- APRETUDE no constituye un régimen de TAR completo para el tratamiento del VIH-1 y han aparecido mutaciones de resistencia a VIH en usuarios con infección por VIH no detectada que recibían APRETUDE.
- Consideración de formas alternativas de PrEP de acción no prolongada tras la interrupción de APRETUDE inyectable para aquellos usuarios que sigan a riesgo de infección por VIH que debería iniciarse dentro de los 2 meses posteriores a la última inyección de APRETUDE.
- La importancia de aconsejar periódicamente a los usuarios a riesgo para que se adhieran estrictamente al calendario/citas de dosificación de APRETUDE recomendado para reducir el riesgo de infección por VIH-1 y el potencial desarrollo de resistencias.

**La *checklist* para prescriptores deberá proporcionar recordatorios para las evaluaciones y el asesoramiento en la visita inicial y de seguimiento, incluyendo:**

- Realizar pruebas para confirmar la serología negativa de VIH en cada visita de inyección para minimizar el riesgo de desarrollar resistencias a APRETUDE.
- Volver a confirmar a serología de VIH, si se presentan síntomas clínicos compatibles con una infección aguda y se sospecha de exposiciones recientes (< 1 mes) a VIH-1.
- Iniciar TAR en el caso de infección por VIH-1 en usuarios en los que se sospeche o se haya confirmado el diagnóstico de VIH-1.
- Comentar y reiterar la importancia de la adherencia al calendario/citas de dosificación de APRETUDE recomendado para reducir el riesgo de infección por VIH-1 y el potencial desarrollo de resistencias.
- Resumir y reafirmar que APRETUDE para PrEP es parte de una estrategia global de prevención de la infección por VIH-1, incluyendo el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (como, p.ej, conocimiento de la serología de VIH-1, pruebas regulares de otras infecciones de transmisión sexual, uso de condón).
- Considerar formas alternativas de PrEP de acción no prolongada tras la interrupción de APRETUDE inyectable para aquellos usuarios que sigan a riesgo de infección por VIH que debería iniciarse dentro de los 2 meses posteriores a la última inyección de APRETUDE.

**La guía para usuarios a riesgo debe contener los siguientes elementos:**

Información importante que los usuarios a riesgo deben conocer antes, durante y después de interrumpir APRETUDE, incluyendo:

- Requisitos de que APRETUDE para la PrEP es parte de una estrategia global de prevención de la infección por VIH-1, incluyendo el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (como, p.ej, conocimiento de la serología de VIH-1, pruebas regulares de otras infecciones de transmisión sexual, uso de condón).
- Recordatorio de que APRETUDE solo se debe de usar para reducir el riesgo de infección por VIH-1 en usuarios confirmados como VIH negativos.
- Se deberá volver a confirmar que los usuarios son VIH negativos en cada visita de inyección mientras reciban APRETUDE para PrEP.
- La importancia de informar al médico si se sospecha de exposiciones recientes (< 1 mes) al VIH-1.
- APRETUDE por sí solo no constituye un régimen completo para el tratamiento de VIH-1.
- Garantizar una adherencia estricta a la pauta/las citas de dosificación para reducir el riesgo de infección por VIH-1 y el potencial desarrollo de resistencias.
- Consideración de formas alternativas de PrEP de acción no prolongada tras la interrupción de APRETUDE si permanecen a riesgo de infección por VIH.

**La tarjeta recordatoria para usuarios a riesgo debe contener los siguientes elementos:**

- La fecha de la siguiente visita de inyección de APRETUDE del usuario.
- Recordatorio de la importancia de una adherencia estricta a la pauta/las citas de dosificación para reducir el riesgo de infección por VIH-1 y el potencial desarrollo de resistencias.

Recordatorio de que APRETUDE para la PrEP es parte de una estrategia global de prevención de la infección por VIH-1, incluyendo el uso de otras medidas de prevención de VIH-1 (como, p.ej, conocimiento de la serología de VIH-1, pruebas regulares de otras infecciones de transmisión sexual, uso de condón).



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE - INYECCIÓN DE 600 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Apretude 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
cabotegravir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 600 mg de cabotegravir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: manitol, polisorbato 20, macrogol y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable de liberación prolongada

Contenido: 1 vial

Contenido: 25 viales

3 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir aquí

Para uso por vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No congelar

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL - INYECCIÓN DE 600 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Apretude 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada  
cabotegravir  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

3 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ESTUCHE - COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Apretude 30 mg comprimidos recubiertos con película cabotegravir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de cabotegravir (sódico).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato (ver prospecto para más información)

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1760/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

apretude

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D con identificador único incluido.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO  
ETIQUETA DEL FRASCO - COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Apretude 30 mg comprimidos recubiertos con película  
cabotegravir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de cabotegravir (sódico).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO  
UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO  
CORRESPONDA**



**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1760/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Apretude 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada cabotegravir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Apretude y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Apretude
3. Cómo se administra Apretude
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Apretude
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Apretude y para qué se utiliza

Apretude contiene cabotegravir como principio activo. Cabotegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la integrasa (INI).

Apretude se usa para ayudar a prevenir la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes que pesan al menos 35 kg y presenten un mayor riesgo de infección. Esto se denomina **profilaxis preexposición: PrEP** (ver sección 2).

Debe usarse en combinación con prácticas sexuales más seguras, como el uso de preservativos.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Apretude

##### No use Apretude

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a cabotegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si usted es **VIH positivo** o usted no sabe si es VIH positivo. Apretude solo puede ayudar a reducir el riesgo de adquirir VIH antes de infectarse. **Debe hacerse la prueba** para asegurarse de que es VIH negativo antes de tomar Apretude.
- si está **tomando alguno de los siguientes medicamentos**:
  - *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital* (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones).
  - *rifampicina o rifapentina* (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).

Estos medicamentos reducen la eficacia de Apretude al disminuir la cantidad de Apretude en sangre.

➔ Si piensa que esto le afecta, o si no está seguro, **informe a su médico**.

## Advertencias y precauciones

El uso de Aprelude por sí solo puede no prevenir la infección por el VIH.

La infección por el VIH se transmite por contacto sexual con alguien VIH positivo o por transferencia de sangre infectada. Aunque Aprelude reduce el riesgo de infección, aún puede contraer el VIH, a pesar de estar recibiendo este medicamento.

Se deben adoptar otras medidas para reducir aún más el riesgo de infección por VIH:

- **Hágase pruebas** para otras enfermedades de transmisión sexual cuando su médico se lo indique. Estas infecciones hacen más fácil que pueda infectarse por VIH.
- **Use preservativos** cuando practique sexo oral o con penetración.
- No comparta ni reutilice agujas u otro instrumental de inyección o utensilios médicos.
- No comparta artículos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales (como cuchillas de afeitarse o cepillos de dientes).

Consulte con su médico sobre qué precauciones adicionales son necesarias para disminuir aún más el riesgo de infección por VIH.

Reduzca el riesgo de infección por VIH:

Existe cierto riesgo de desarrollar resistencia a este medicamento si se infecta por el VIH. Esto significa que el medicamento puede que no le prevenga de infectarse con el VIH. Para minimizar este riesgo y prevenir la infección por VIH, es importante que usted:

- **asista a sus citas programadas** para recibir la inyección de Aprelude. Informe a su médico si está pensando en interrumpir el tratamiento, ya que esto puede aumentar el riesgo de contraer una infección por VIH. Si deja de recibir su inyección de Aprelude o se retrasa, necesitará tomar otros medicamentos o precauciones para reducir el riesgo de infección por VIH y posiblemente desarrollar resistencia viral.
- **se haga la prueba del VIH** cuando su médico se lo indique. Se debe hacer la prueba regularmente para asegurarse de que sigue siendo VIH-1 negativo mientras recibe Aprelude.
- **informe inmediatamente a su médico** si cree que puede haberse infectado por el VIH (puede tener una enfermedad similar a la gripe). Es posible que le requieran que se haga más pruebas para asegurarse de que sigue siendo VIH negativo.

### **Aprelude inyectable es un medicamento de acción prolongada**

Si deja de inyectarse Aprelude, cabotegravir puede permanecer en su organismo hasta más de un año después de la última inyección, **pero esto no sería suficiente para protegerle de una posible infección.**

Es importante que asista a sus citas programadas para recibir las inyecciones de Aprelude. Hable con su médico si está pensando dejar la PrEP.

Una vez interrumpa Aprelude inyectable puede que necesite tomar otros medicamentos para reducir el riesgo de contraer una infección por el VIH o utilizar otras precauciones como relaciones sexuales seguras.

### Problemas hepáticos

Informe a su médico si tiene problemas hepáticos. Es posible que necesite ser controlado más de cerca. (*Ver también 'Efectos adversos poco frecuentes' en la sección 4).*)

### Adolescentes

Su médico hablará con usted sobre su salud mental antes y mientras reciba Aprelude. Informe a su médico si tiene problemas de salud mental. Es posible que necesite ser controlado más de cerca (*Ver también la sección 4).*)

### Reacciones alérgicas

Apretude contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluyendo cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como *reacción de hipersensibilidad*. Necesita conocer cuáles son los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras recibe Apretude.

→ **Lea la información** en ‘Posibles efectos adversos’ en la sección 4 de este prospecto.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe utilizar por niños y adolescentes que pesen menos de 35 kg, ya que no se ha estudiado en estos usuarios.

### **Otros medicamentos y Apretude**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tomar cualquier otro medicamento, incluyendo otros medicamentos comprados sin prescripción.

Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de Apretude o aumentar la probabilidad de que sufra efectos adversos. Apretude también puede afectar al modo en que otros medicamentos funcionan.

**Apretude no se debe administrar** con otros medicamentos que puedan afectar a la eficacia del medicamento (ver ‘No use Apretude’ en la sección 2). Entre los que se incluyen:

- *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital* (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones).
- *rifampicina o rifapentina* (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).

**Informe a su médico** si usted está tomando:

- **rifabutina** (para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis). Puede que necesite recibir inyecciones de Apretude con mayor frecuencia.

→ **Informe a su médico o farmacéutico** si usted está tomando este medicamento. Su médico puede decidir que necesita controles adicionales.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### Embarazo

Apretude no está recomendado durante el embarazo. Se desconoce el efecto de Apretude sobre el embarazo. Consulte a su médico: si puede estar embarazada, si planea tener un bebé o si se queda embarazada. No pare de asistir a las citas para recibir Apretude sin consultarlo con su médico. Su médico considerará el beneficio para usted y el riesgo para su bebé antes de empezar a utilizar/continuar utilizando Apretude.

### Lactancia

Se desconoce si los componentes de Apretude pueden pasar a la leche materna. Sin embargo, es posible que cabotegravir pudiera pasar a la leche materna durante los 12 meses siguientes a la última inyección de Apretude. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, consúltelo con su médico. Su médico considerará el beneficio y el riesgo de dar el pecho para usted y su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Apretude puede causarle mareos y tener otros efectos adversos que le hagan estar menos atento.

→ **No conduzca ni maneje maquinaria** a menos que esté seguro de que no le afecta.

### 3. Cómo se administra Apretude

Este medicamento se administra en forma de inyección de 600 mg. Un enfermero o médico le administrará Apretude en el músculo de su nalga.

**Debe hacerse una prueba de detección del VIH y dar negativo** antes de recibir Apretude.

Se le administrará su primera y segunda dosis de Apretude con un mes de diferencia. Tras la segunda dosis, se le administrará una sola inyección de Apretude cada 2 meses.

Antes de comenzar el tratamiento con Apretude inyectable, usted y su médico pueden decidir iniciar primero el tratamiento con cabotegravir comprimidos (denominado periodo de *inducción oral*). El periodo de inducción oral le permite a usted y a su médico evaluar si es apropiado pasar a las inyecciones.

Si decide empezar el tratamiento con los comprimidos:

- Debe tomar un comprimido de Apretude de 30 mg una vez al día, durante aproximadamente un mes.
- Debe recibir su primera inyección el mismo día que tome el último comprimido o como mucho 3 días después.
- Después, recibirá una inyección cada 2 meses.

#### Pauta de inyección para la dosificación cada 2 meses

Cuándo	Qué medicamento
Primera y segunda inyección, con un mes de diferencia	Apretude 600 mg
Tercera inyección en adelante, cada dos meses	Apretude 600 mg

#### Si le administran más Apretude inyectable del que debe

Este medicamento se lo administrará un médico o enfermero, por lo que es poco probable que le administren de más. Si está preocupado, consulte al médico o enfermero y recibirá el tratamiento necesario.

#### Si no asiste a la cita para recibir una inyección de Apretude

**Contacte con su médico inmediatamente** para programar una nueva cita.

Es importante que vaya a las citas programadas habituales para recibir su inyección y reducir el riesgo de contraer VIH (ver sección 2). Hable con su médico si está pensando en interrumpir Apretude.

Hable con su médico si piensa que no va a poder recibir su inyección de Apretude con la frecuencia habitual. Su médico puede recomendarle que tome cabotegravir comprimidos en su lugar, hasta que pueda recibir su inyección de Apretude de nuevo.

#### No deje de recibir inyecciones de Apretude sin el consejo de su médico.

Continúe recibiendo inyecciones de Apretude tanto tiempo como le recomiende su médico. No lo deje a menos que su médico se lo indique. Si interrumpe el tratamiento y todavía está en riesgo de contraer el VIH, su médico debe iniciar un tratamiento con otro medicamento para la PrEP durante los 2 meses posteriores a su última inyección de Apretude.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### Reacciones alérgicas

Apretude contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluyendo cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad.

Si padece alguno de los siguientes síntomas:

- reacción cutánea
- temperatura elevada (*fiebre*)
- falta de energía (*fatiga*)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- dolores musculares o articulares.

➔ **Acuda al médico de inmediato.** Su médico puede considerar necesario realizar pruebas para controlar su hígado, riñones o sangre y puede que le indique que deje de tomar Apretude.

##### Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- diarrea
- reacciones en el lugar de la inyección
  - muy frecuentes: dolor y malestar, una masa endurecida (induración), o bulto (nódulo)
  - frecuentes: enrojecimiento (eritema), picor (prurito), hinchazón, calor, entumecimiento (anestesia) o hematomas, (que pueden incluir decoloración o acumulación de sangre debajo de la piel)
  - poco frecuentes: acumulación de pus (absceso)
- sensación de calor (pirexia)
- cambios en la función hepática (aumento de las transaminasas), medidas en los análisis de sangre.

##### Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- depresión
- ansiedad
- sueños anormales
- dificultad para dormir (insomnio)
- mareos
- sentirse enfermo (náuseas)
- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- gases (flatulencia)
- erupción
- dolor muscular (mialgia)
- falta de energía (fatiga)
- malestar general.

##### Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- intento de suicidio y pensamientos suicidas (especialmente en usuarios con antecedentes de depresión o problemas de salud mental)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- habón (urticaria)

- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (angioedema), que puede causar dificultad para respirar
- sensación de somnolencia (somnolencia)
- aumento de peso
- sensación de mareo, durante o después de una inyección (reacciones vasovagales). Esto puede llevar a desmayos
- daño hepático (*hepatotoxicidad*). Los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos, pérdida de apetito, picor, sensibilidad estomacal, heces de color claro u orina anormalmente oscura
- aumento de la bilirrubina en la sangre, un producto de degradación de los glóbulos rojos, medida en los análisis de sangre.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Apretude**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

El médico o enfermero es responsable de conservar este medicamento correctamente.

No congelar.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Apretude**

- El principio activo es cabotegravir

Cada vial de 3 ml contiene 600 mg de cabotegravir.

Los demás componentes son:

Manitol (E421)

Polisorbato 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Agua para preparaciones inyectables

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Cabotegravir es una suspensión de color blanco a rosa claro, que se presenta en un vial de vidrio color topacio con tapón de goma y un sello de aluminio con una tapa abatible de plástico.

### **Titular de la autorización de comercialización**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Países Bajos



**Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV

**România**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {MM/AAAA}.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

# Apretude

**600 mg**

suspensión inyectable de liberación prolongada

## Cabotegravir

Para uso por vía intramuscular

### Instrucciones de uso

**3 ml**



#### Descripción general

En cada visita, se requiere una inyección; 3 ml de cabotegravir (600 mg).

Cabotegravir es una suspensión que no necesita una dilución o reconstitución adicional.

Cabotegravir es solo para uso intramuscular. Se debe administrar en la zona glútea.

**Nota:** Se recomienda la zona ventroglútea.





#### Información de conservación

• Las condiciones de conservación se encuentran detalladas en el envase.

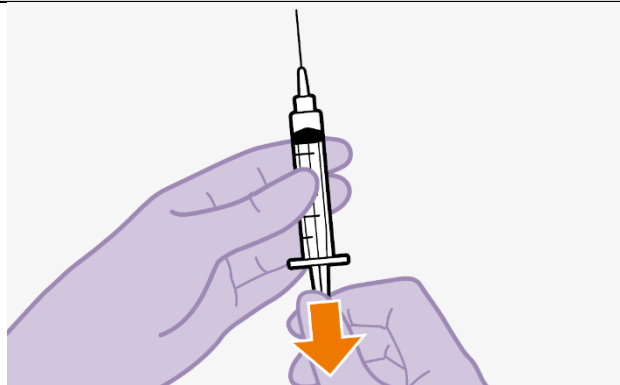
**No congelar.**

#### Para preparar la inyección

- 1 jeringa Luer-Lock (5 ml)
- 1 aguja de aspiración Luer-Lock o un dispositivo de aspiración (para extraer la suspensión)

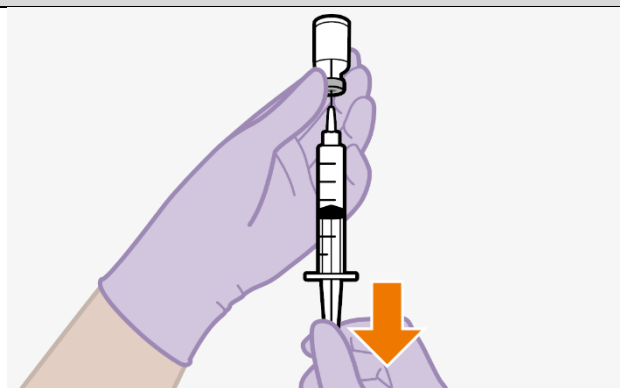
Para administrar la inyección	
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 aguja Luer-Lock adicional (utilizar la aguja de seguridad si está disponible) de calibre 23; 1,5 pulgadas.</li> </ul> <p>Tenga en cuenta la constitución del paciente y el criterio médico para elegir la longitud de aguja apropiada.</p>	
También necesitará	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Guantes no estériles</li> <li>2 toallitas impregnadas en alcohol</li> <li>1 gasa</li> <li>Un recipiente adecuado para desechar objetos punzantes</li> </ul>	
Preparación	
1. Inspeccione el vial	
<p><b>Compruebe la fecha de caducidad y el medicamento</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compruebe la fecha de caducidad</li> </ul> <p><b>No utilizar</b> si ha pasado la fecha de caducidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inspeccione el vial. Si observa materias extrañas, no utilice el producto.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> El vial de cabotegravir es de vidrio color topacio.</p>
2. Agite vigorosamente	
<p><b>10 seg</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sostenga el vial firmemente y agite vigorosamente durante 10 segundos como se muestra.</li> <li>Invierta el vial y compruebe la resuspensión. Debería verse uniforme. Si la suspensión no es uniforme, vuelva a agitar el vial.</li> <li>Es normal que se vean pequeñas burbujas de aire.</li> <li>Retire la tapa del vial.</li> <li>Limpie el tapón de goma con una toallita impregnada en alcohol.</li> </ul> <p><b>No permita</b> que nada toque el tapón de goma después de limpiarlo.</p>

### 3. Prepare la jeringa y la aguja



- Continúe preparando la inyección de acuerdo a las directrices locales.
- Ejemplo: acople la aguja de aspiración a la jeringa.
- Se recomienda inyectar 1 ml de aire en el vial para permitir que se extraiga el volumen requerido.

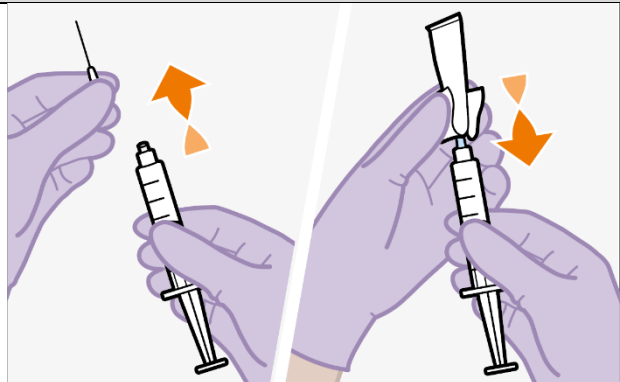
### 4. Extraiga la dosis lentamente



- Invierta la jeringa y el vial y extraiga lentamente la mayor cantidad de líquido posible con la jeringa. Puede que la cantidad de líquido sea mayor que la de la dosis.

**Nota:** Compruebe que la suspensión parece uniforme y de un color blanco a rosa claro.

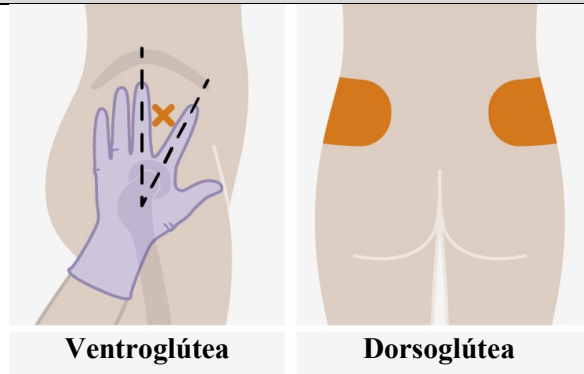
### 5. Acople la aguja de inyección



- Abra el envoltorio de la aguja hasta la mitad para exponer el cono de la aguja.
- Manteniendo la jeringa hacia arriba, enrosque la jeringa firmemente en la aguja de inyección.
- Acople la aguja de inyección.
- Retire completamente el envoltorio de la aguja.

## Inyección

### 6. Prepare la zona de inyección

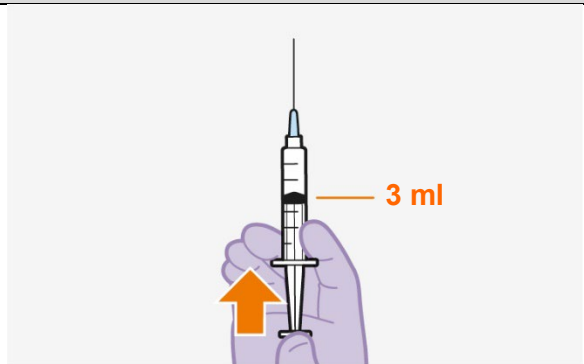


Las inyecciones se deben administrar en los glúteos. Elija entre las siguientes zonas para la inyección:

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

**Nota:** Sólo para uso intramuscular glúteo. **No** lo inyecte por vía intravenosa.

### 7. Deseche el líquido sobrante



- Retire el capuchón de la aguja de inyección.
- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Presione el émbolo hasta la dosis de 3 ml para eliminar el exceso de líquido y cualquier burbuja de aire.

**Nota:** Limpie la zona de inyección con una toallita impregnada en alcohol. Deje que la piel se seque al aire antes de continuar.

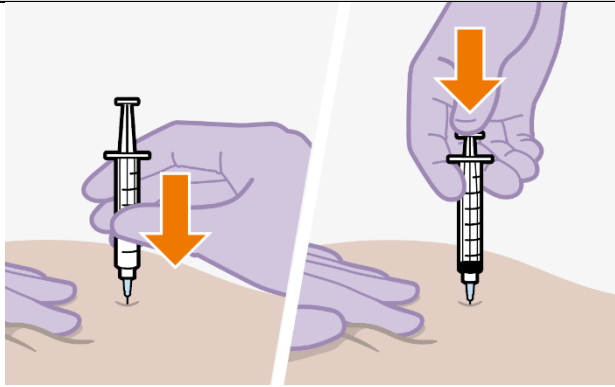
### 8. Estire la piel



Utilice la técnica de inyección en Z para minimizar el goteo de medicamento en el lugar de inyección.

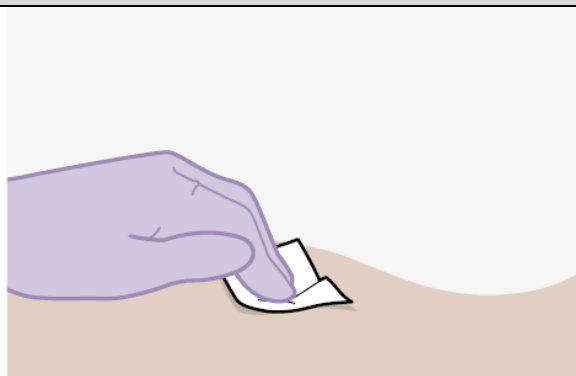
- Estire con firmeza la piel que cubre el lugar de inyección, desplazándola aproximadamente unos 2,5 cm (1 pulgada).
- Manténgala sujeta en esta posición para la inyección.

## 9. Inyecte la dosis



- Inserte la aguja por completo, o en la medida necesaria para llegar al músculo.
- Mantenga la piel estirada – presione el émbolo lentamente hasta el fondo.
- Asegúrese de que la jeringa quede vacía.
- Retire la aguja e inmediatamente suelte la piel estirada.

## 10. Examine el lugar de inyección



- Aplique presión en el lugar de inyección utilizando una gasa.
  - Si sangra, se puede utilizar un pequeño apósito.
  - Deseche las agujas, jeringa y vial usados, de acuerdo con la normativa local de salud y seguridad.
- o** No masajee la zona.

## Preguntas y respuestas

### 1. Si el envase se ha conservado en nevera, ¿es seguro atemperar el vial de manera rápida para alcanzar la temperatura ambiente?

Debe esperar al menos 15 minutos antes de administrar la inyección para que el medicamento alcance la temperatura ambiente.

Lo mejor es dejar que el vial alcance la temperatura ambiente de manera natural. No obstante, puede usar el calor de sus manos para acelerar el tiempo de atemperación, pero asegúrese de que el vial no supere los 30°C.

No utilice ningún otro método de calentamiento.

### 2. ¿Cuánto tiempo puede permanecer el medicamento en la jeringa?

Lo mejor es inyectar el medicamento (a temperatura ambiente) lo antes posible después de extraerlo. Sin embargo, el medicamento puede permanecer en la jeringa hasta 2 horas antes de inyectarlo.

Si el medicamento permanece en la jeringa más de 2 horas, la jeringa llena y la aguja deben desecharse.

### 3. ¿Por qué se inyecta aire en el vial?

Inyectar 1 ml de aire en el vial facilita la extracción de la dosis con la jeringa.

Sin el aire, parte del líquido puede retornar al vial sin querer, dejando menos medicamento de lo previsto en la jeringa.

**4. ¿Por qué se recomienda la administración en la zona ventroglútea?**

Se recomienda la administración en la zona ventroglútea, en el músculo glúteo medio, porque está más alejada de los principales nervios y vasos sanguíneos. También es aceptable la administración en la zona dorsoglútea, en el músculo glúteo mayor, si así lo prefiere el profesional sanitario. La inyección no se debe administrar en ninguna otra zona.



## Prospecto: información para el paciente

### Apretude 30 mg comprimidos recubiertos con película cabotegravir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Apretude y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Apretude
3. Cómo tomar Apretude
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Apretude
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Apretude comprimidos y para qué se utiliza

Apretude contiene cabotegravir como principio activo. Cabotegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la integrasa (INI).

Apretude se usa para ayudar a prevenir la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes que pesan al menos 35 kg y presenten un mayor riesgo de infección. Esto se denomina **profilaxis preexposición: PrEP** (ver sección 2).

Debe usarse en combinación con prácticas sexuales más seguras, como el uso de preservativos.

Su médico puede aconsejarle que tome Apretude comprimidos antes de que le administren Apretude inyectable por primera vez (llamado período de *inducción oral*, ver sección 3).

Si ya se le está administrando Apretude inyectable, pero no puede recibir su inyección, su médico también le puede recomendar que en su lugar tome Apretude comprimidos, hasta que pueda recibir la inyección de nuevo (ver sección 3).

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Apretude comprimidos

##### No tome Apretude

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a cabotegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es **VIH positivo** o no sabe si es VIH positivo. Apretude solo puede ayudar a reducir el riesgo de adquirir VIH antes de infectarse. **Debe hacerse la prueba** para asegurarse de que es VIH negativo antes de tomar Apretude.
- si está **tomando alguno de los siguientes medicamentos:**

- *carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital* (medicamentos para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones).
- *rifampicina o rifapentina* (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis).

Estos medicamentos reducen la eficacia de Apretude al disminuir la cantidad de Apretude en sangre.

➔ Si piensa que esto le aplica, o si no está seguro, **informe a su médico**.

### **Advertencias y precauciones**

Solo tomar Apretude puede que no sea suficiente para prevenir la infección por el VIH.

La infección por el VIH se transmite por contacto sexual con alguien que sea VIH positivo o por transferencia de sangre infectada. Aunque Apretude reduce el riesgo de infección, aún puede contraer el VIH, a pesar de estar recibiendo este medicamento.

Se deben adoptar otras medidas para reducir aún más el riesgo de infección por VIH:

- **Hágase pruebas** para otras enfermedades de transmisión sexual cuando su médico se lo indique. Estas infecciones hacen más fácil que pueda infectarse por VIH.
- **Use preservativos** cuando practique sexo oral o con penetración.
- No comparta ni reutilice agujas u otro instrumental de inyección o utensilios médicos.
- No comparta artículos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales (como cuchillas de afeitar o cepillos de dientes).

Consulte con su médico sobre qué precauciones adicionales son necesarias para disminuir aún más el riesgo de infección por VIH.

Reduzca el riesgo de infección por VIH:

Existe cierto riesgo de desarrollar resistencia a este medicamento si se infecta con el VIH. Esto significa que el medicamento puede que no le prevenga de infectarse con el VIH. Para minimizar este riesgo y prevenir la infección por el VIH, es importante que:

- **tome Apretude comprimidos todos los días** que se le indique para reducir su riesgo, no solo cuando cree que ha estado en riesgo de infección por el VIH. No olvide ninguna dosis de Apretude o deje de tomarlo. Saltarse una dosis puede aumentar el riesgo de contraer una infección por VIH.
- **se haga la prueba de VIH** cuando su médico se lo indique. Se debe hacer la prueba regularmente para asegurarse de que sigue siendo VIH-1 negativo mientras toma Apretude.
- **informe inmediatamente a su médico** si cree que puede haber sido infectado por el VIH (puede tener una enfermedad similar a la gripe). Es posible que le requieran que se haga más pruebas para asegurarse de que sigue siendo VIH negativo.

### Problemas hepáticos

Informe a su médico si tiene problemas hepáticos. Es posible que necesite ser controlado más de cerca. (*Ver también "Efectos adversos poco frecuentes" en la sección 4*).

### Adolescentes

Su médico hablará con usted sobre su salud mental antes y mientras reciba Apretude. Informe a su médico si tiene problemas de salud mental. Es posible que necesite ser controlado más de cerca (*Ver también la sección 4*).

### Reacción alérgica

Apretude contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluido el cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como *reacción de*

*hipersensibilidad*. Necesita conocer cuáles son los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras está tomando Apretude.

➔ **Lea la información en 'Posibles efectos adversos'** en la sección 4 de este prospecto.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 12 años de edad o que pesen menos de 35 kg, ya que no se ha estudiado en estos usuarios.

### **Otros medicamentos y Apretude**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo otros medicamentos comprados sin prescripción.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Apretude o aumentar la probabilidad de que sufra efectos adversos. Apretude también puede afectar al modo en que otros medicamentos funcionan.

**Apretude no se debe administrar** con otros medicamentos que puedan afectar a la eficacia del medicamento (ver "No use Apretude" en la sección 2). Entre los que se incluyen:

- *carbamazepina*, *oxcarbazepina*, *fenobarbital* o *fenitoína* (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones).
- *rifampicina* o *rifapentina* (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas, como la tuberculosis).

**Informe a su médico** si está tomando:

- **antiácidos** (los medicamentos para tratar la indigestión y la acidez estomacal). Los antiácidos pueden evitar que los comprimidos de Apretude se absorban en su organismo. **No tome estos medicamentos** en las 2 horas anteriores a tomar Apretude o hasta al menos 4 horas después de tomarlo.

➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Su médico puede decidir que necesita controles adicionales.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### Embarazo

Apretude no está recomendado durante el embarazo. Se desconoce el efecto de Apretude sobre el embarazo. Consulte a su médico: si puede estar embarazada, si planea tener un bebé o si se queda embarazada. Su médico considerará el beneficio para usted y el riesgo para su bebé antes de empezar a tomar/continuar tomando Apretude.

#### Lactancia

Se desconoce si los componentes de Apretude pueden pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, consulte con su médico. Su médico considerará los beneficios y riesgos de la lactancia materna para usted y su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Apretude puede causarle mareos y tener otros efectos adversos que le hagan estar menos atento.

➔ **No conduzca ni maneje maquinaria** a menos que esté seguro de que no le afecta.

### **Apretude contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Apretude contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Apretude comprimidos**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**Debe hacerse una prueba de detección del VIH y dar negativo** antes de empezar a tomar Apretude.

Antes de comenzar el tratamiento con Apretude inyectable, usted y su médico pueden decidir iniciar primero el tratamiento con cabotegravir comprimidos (denominado periodo de inducción oral). Esto permitirá a su médico evaluar si es apropiado pasar a las inyecciones.

Si decide empezar el tratamiento con los comprimidos para la inducción oral:

- Debe tomar un comprimido de Apretude de 30 mg una vez al día, durante aproximadamente un mes.
- **Después de un mes de comprimidos**, debe recibir su primera inyección el mismo día que tome su último comprimido o como mucho 3 días después.
- Después, recibirá una inyección cada 2 meses.

### **Calendario de inducción oral**

<b>Cuándo</b>	<b>Qué medicamento</b>
Mes 1	Un comprimido de Apretude 30 mg una vez al día
En el mes 2 y el mes 3	600 mg de Apretude inyectable cada mes
Mes 5 en adelante	600 mg de Apretude inyectable cada dos meses

Si no puede recibir su inyección de Apretude, su médico puede recomendarle que en su lugar tome Apretude comprimidos, hasta que pueda volver a recibir su inyección de nuevo.

### **Cómo tomar los comprimidos**

Los comprimidos de Apretude se deben tragar con un poco de agua. Se pueden tomar con o sin alimentos.

No tome antiácidos (medicamentos para tratar la indigestión y la acidez estomacal) durante las 2 horas anteriores a tomar un comprimido de Apretude o hasta al menos 4 horas después de tomarlo, ya que esto puede evitar que los comprimidos de Apretude se absorban en su organismo y hacerlo menos eficaz.

### **Si toma más Apretude del que debe**

Si toma demasiados comprimidos de Apretude, **contacte con su médico o farmacéutico** y recibirá el tratamiento necesario. Si es posible, muéstreles el frasco de comprimidos de Apretude.

### **Si olvidó tomar Apretude**

Si han pasado menos de 12 horas de la hora a la que normalmente toma Apretude, tome el comprimido olvidado tan pronto como le sea posible. Si han transcurrido más de 12 horas, omita esa dosis y tome la siguiente dosis como de costumbre.

**No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita menos de 4 horas después de tomar Apretude, tome otro comprimido. Si vomita más de 4 horas después de tomar Apretude, no es necesario que tome otro comprimido hasta la siguiente dosis programada.

### **No deje de tomar Apretude sin el consejo de su médico**

Continúe tomando Apretude durante el tiempo que su médico le recomiende. No lo deje de tomarlo a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Reacciones alérgicas**

Apretude contiene cabotegravir, que es un inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa, incluido el cabotegravir, pueden causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad.

Si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- erupción cutánea
- temperatura alta (*fiebre*)
- falta de energía (*fatiga*)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultad para respirar
- dolores musculares o articulares.

➔ **Acuda al médico de inmediato.** Su médico puede considerar necesario realizar pruebas para controlar su hígado, riñones o sangre y puede que le indique que deje de tomar Apretude.

### **Efectos adversos muy frecuentes**

(puede afectar más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- diarrea
- sensación de calor (*pirexia*)
- cambios en la función hepática (aumento de las transaminasas), medidas en los análisis de sangre.

### **Efectos adversos frecuentes**

(puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- depresión
- ansiedad
- sueños anormales
- dificultad para dormir (*insomnio*)
- mareos
- sentirse enfermo (*náuseas*)
- vómitos
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)

- gases (flatulencia)
- erupción
- dolor muscular (mialgia)
- falta de energía (fatiga)
- malestar general.

### **Efectos adversos poco frecuentes**

(puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- intento de suicidio y pensamientos suicidas (especialmente en usuarios con antecedentes de depresión o problemas de salud mental)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- habón (urticaria)
- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (angioedema), que puede causar dificultad para respirar
- sensación de somnolencia (somnolencia)
- aumento de peso
- daño hepático (hepatotoxicidad). Los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos, pérdida de apetito, picor, sensibilidad estomacal, heces de color claro u orina anormalmente oscura
- aumento de la bilirrubina en la sangre, un producto de degradación de los glóbulos rojos, medida en los análisis de sangre.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V\\*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Apretude comprimidos**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Apretude**

- El principio activo es cabotegravir. Cada comprimido contiene 30 mg de cabotegravir.

Los demás componentes son:

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
 Celulosa microcristalina (E460)  
 Hipromelosa (E464)  
 Carboximetilalmidón sódico

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol (E1521)

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película de Apretude son blancos, ovalados, grabados con ‘SV CTV’ en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película se suministran en frascos con un cierre a prueba de niños.

Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película.

**Titular de la autorización de comercialización**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Países Bajos

**Responsable de la fabricación**

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3

09400 Aranda de Duero (Burgos)

España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

**Malta**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH

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

viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Nederland**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Eesti**

ViiV Healthcare BV

**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**

VIIHVIV 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {MM/AAAA}.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>